INTRODUCCION

Desde tiempos remotos el hombre hizo uso de las plantas con fines alimenticios y medicinales, aprendiendo primero del comportamiento de los animales y luego a través de su propio instinto, generado en base al método del acierto y el error (conocimiento empírico). De esta manera supo distinguir entre especies beneficiosas y dañinas, constituyendo el primer escalón en la extensa historia de la fitoterapia.

Con el trascurrir del tiempo las plantas medicinales supieron cosechar épocas de esplendor (medicina griega, árabe) y de oscurantismo (edad media), transitando a partir del Renacimiento firme e incólume hasta los días actuales. Existen en sus vertientes dos fuertes corrientes: una enrraizada en el conocimiento ancestral y popular (fitoterapia clásica), y otra apoyada por la metodología de investigación científica (fitomedicina). No podemos hablar de corrientes enfrentadas, sino más bien de lineamientos enlazados. En una gran cantidad de casos la ciencia moderna, a través de la *farmacognosia,* la *biología molecular* y los métodos de investigación *(in vitro,* animales y humanos) ha certificado y corroborado lo que el saber popular sostuvo y avaló durante siglos.

En la actualidad, no podemos ignorar los avances de la ciencia y la tecnología en materia de salud, ya que muchas son las enfermedades que se pudieron controlar e incluso erradicar a través de métodos diagnósticos cada vez más precisos y sofisticados, junto con el desarrollo de vacunas y novedosas drogas de síntesis. Sin embargo, un gran número de padecimientos continúan aquejando al hombre, en especial aquellas de curso crónico (cáncer, artrosis, asma bronquial, depresión, psoriasis, etc) o las que comprometen al sistema inmunológico (enfermedades virales, resistencia a los antibióticos, SIDA, etc).

Por otra parte, tampoco podemos dejar de lado las reacciones adversas, tóxicas y los efectos secundarios generados por las drogas de síntesis, lo cual lejos de desdeñarlas, nos advierten que su empleo no está excento de riesgos, debiendo con ellas actuar en el momento oportuno y con un conocimiento farmacológico muy exhaustivo. En el preciso caso de las enfermedades crónicas es donde muchas de estas drogas de síntesis no cumplen con los objetivos antes señalados, y por contraposición, los fitomedicamentos se erigen en una alternativa altamente positiva y con menores secundarismos o efectos adversos.

En ese sentido, no es ajeno a ello que en la actualidad las principales firmas farmacéuticas del mundo estudien, investiguen y desarrollen nuevos medicamentos provenientes del reino vegetal, ya sea a través del empleo de la planta entera, del aislamiento de sus principios activos o a través de la hemisíntesis química tomando como punto de partida una molécula vegetal. De esta manera comprenderemos porqué el mercado de fitomedicamentos crece día a día, ocupando por ejemplo en Estados Unidos o Europa entre el 30-40% (respectivamente) de los productos que comprenden el circuito comercial farmacéutico. Basta mencionar algunas de las hierbas *top* que forman parte de este mercado: *Ginkgo biloba, Hypericum perforatum, Cimicifuga racemosa, Aesculus hippocastanum, Hydrastis canadensis, Piper methysticum (Kava-Kava), Crataegus spp., Eleutherococcus senticosus, Lentinus edoides, Curcuma longa, Silybum marianum, Garcinia cambogia, Fucus vesiculosus, Equinacea spp., Aloe vera, Serenoa repens, Pygeum africanum, Allium sativum, Vitis vinifera* o el conocido *Panax ginseng.* Asimismo, moléculas obtenidas de recursos vegetales alimenticios (functional foods), también son empleadas por los profesionales de la salud *(licopeno, isoflavonas de soja, fitoesteroles, proantocianidinas,* etc), y constituyen uno de los segmentos más dinámicos del mundo farmacéutico.

Cabe resaltar también que muchas de las moléculas que a diario han manejado los médicos en el siglo pasado, provenieron del reino vegetal: *atropina, aspirina, cafeína, camptotecina, carbenoxolona, cocaína, codeína, cumarinas, digoxina, ergotamina, etoposide*, *fisostigmina, homatropina, ipecacuana, metformina, pilocarpina, podofilina, podofilotoxina, quinina, quinidina, reserpina, ruscogenina, rutina, silimarina, tenopósido, tubocurarina, vinblastina, vincristina*; o las más modernas: *galantamina, artemisinina y taxol,* por mencionar solo algunas. Incluso la mayoría de los antibióticos han tenido su origen en hongos.

Existen en el mundo unas 250 mil especies vegetales de las cuales sólo se conocen desde el punto de vista de sus actividades biológicas el 10% de ellas, considerándose como medicinales alrededor de 25 mil especies en total. Esto no significa que el resto no sea medicinal, sino que aún carecen de evidencia científica que las avale como tales. De acuerdo con cifras vertidas por la O.M.S. en 1994, casi el 80% de la población mundial depende para su atención primaria de la salud, de las plantas medicinales.

Teniendo en cuenta el escaso conocimiento de las especies que pueblan el planeta y la alta demanda poblacional de las mismas, comprenderemos que es muy largo el camino que aún queda por recorrer y muchos los medicamentos que restan por descubrir, para lograr que el hombre tenga la calidad de vida que merece. Para cumplir con este objetivo, el estudio sistemático de las plantas medicinales debe encararse desde un punto de vista multidisciplinario, invitando a participar a todas aquellas ciencias integradas al estudio de la vida y el hombre: *antropología, biología, biotecnología, botánica, ecología, etnomedicina, farmacología, toxicología, etc.* Del aporte de cada una de estas disciplinas se podrán obtener fármacos o drogas vegetales novedosas de importancia para el hombre.

Quizás la imposibilidad de patentar este tipo de productos hace que la industria farmacéutica no despliegue su inmenso caudal económico hacia ellos, pero también es cierto que la propia industria farmacéutica se encuentra hoy en día en una verdadera encrucijada, al no encontrar o sintetizar nuevas drogas (la mayoría corresponden únicamente a variaciones de una misma familia de moléculas: *prazoles, coxibs, estatinas, priles)*; debiendo en muchos casos redescubrir nuevos usos para sus viejas moléculas: *fluoxetine, clonazepam, talidomida,* etc. Esto probablemente hace que exista una nueva mirada de la industria hacia este tipo de recurso, ya que en cada planta existen millares de moléculas aún por descubrir.

El marco regulatorio en el que se encuadran las plantas medicinales y los fitofármacos en general ha sido eje de debate en muchos países, existiendo en la actualidad un consenso generalizado de aceptación e inclusión de este tipo de productos en las principales farmacopeas de todo el mundo. Ejemplo de ello es la unificación de métodos de validación para la elaboración de monografías farmacopeicas para Europa (ESCOP), lo cual ha sido un ejemplo de armonización regulatoria, y que sirve de antecedente para lograr similares objetivos en otros continentes. En Argentina ya se están llevando a cabo reuniones de armonización regulatoria con el Mercosur, así como programas de atención primaria de la salud con fitofármacos de distribución gratuita (por ejemplo el programa “Cultivando la Salud” que ha presentado la Asociación Argentina de Fitomedicina junto al gobierno de Italia en la provincia de Misiones), donde la materia prima es cultivada y recolectada en la provincia, luego es elaborada para desarrollar el fitofármaco en el propio Laboratorio Provincial, y finalmente el producto es registrado en el ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), como un claro ejemplo de inclusión y participación social.

En ese sentido la propia Organización Mundial de la Salud reconoce la importante dimensión que tienen las plantas medicinales como recurso terapéutico, en especial en la Atenión Primaria de la Salud, existiendo al respecto documentos emitidos por esta entidad tales como monografías, normas de buenas prácticas de cultivo y elaboración de productos, así como las bases para la realización de ensayos clínicos con fitoterápicos.

Este curso tiene por objeto poner al alcance de los profesionales de la salud, las últimas investigaciones que en materia de plantas medicinales se vienen desarrollando en distintas universidades y centros de salud de todo el mundo. Para el buen cometido del mismo debemos formar una base de conocimientos sólida que tome como punto de partida los aspectos históricos, botánicos y de biodiversidad, transitando luego a través de la farmacognosia, la química y la galénica, prosiguiendo con las investigaciones farmacológicas que se vienen desarrollando tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, y culminando con los ensayos clínicos controlados que afortunadamente van creciendo día a día. Los aspectos tóxicos, las contraindicaciones y las interacciones con fármacos de síntesis (aspectos que se abordarán a lo largo del curso), hablan por sí mismo que estamos en presencia de sustancias no precisamente inocuas, lo cual contradice la creencia generalizada de que *“todo aquello que es natural no hace daño”.*

En resumen, la Fitomedicina hoy en día forma parte de la farmacología clásica, y tal cual ha sido incorporada en diferentes ámbitos académicos de todo el mundo, siendo innumerables los trabajos y aportes que se llevan a cabo en los principales países tanto de América como en el resto de los continentes. Esta cuarta edición del "Curso de Fitofármacos en la Clínica Diaria" espero pueda cumplir con el aporte de información actualizada que todo profesional necesita para jerarquizar aún más esta práctica, y que le permita al profesional no emparentado con estos productos, un mayor acercamiento científico a los mismos, para así evitar caer en preconceptos y prejuzgamientos que han intentado durante mucho tiempo soslayar su verdadero potencial. Como siempre, el objetivo primordial de los profesionales de la salud es pensar antes que nada en el paciente, ya que ese es elprincipal objetivo como apostolado, por encima de toda creencia o convicción.

Dr. Jorge Rubén Alonso
Coordinador y Director Docente

FITOTERAPIA
EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Introducción

El estudio de las plantas medicinales se remonta prácticamente al principio de la evolución del hombre sobre la tierra. El hombre prehistórico observaba el comportamiento instintivo de los animales a la hora de restaurar sus heridas o paliar sus enfermedades. En su continuo deambular pudo observar que ciertas especies resultaban aptas para el consumo alimenticio y otras eran tóxicas Dichas observaciones dieron origen al proceso intuitivo que caracterizó al hombre primitivo y que permitió al mismo ensayar con diversas plantas a efectos de discernir cuales poseian efectos medicinales y cuales no.
Son numerosas las observaciones referidas al empleo de plantas por los animales. Las golondrinas, por ejemplo, refriegan hojas de *celidonia* sobre los ojos de sus crías para evitarles infecciones (*Celidonia* proviene del griego *kelidon* que significa precisamente *golondrina)*. Lo mismo hacen algunas culebras, que durante la muda de su piel, suelen tener infecciones oculares, refregando sus ojos sobre la planta del *hinojo.* Las comadrejas cuando deben enfrentarse con una serpiente, suelen envolverse sobre hojas de *llantén.* Algo similar realizan las águilas andinas, que en sus vuelos rasantes en búsqueda de pequeñas presas suelen ser picadas por serpientes. En esas circunstancias, frotan sus partes heridas sobre la planta *Mikania guaco* la cual presenta propiedades antiofídicas.
Los hipopótamos que habitaban en el río Nilo, cuando estaban enfermos refregaban sus cuerpos sobre cañas que previamente habían cortado, a efectos de provocarse una sangría, método que luego sería adoptado por los egipcios. Las cigüeñas absorben agua de mar y, sin tragarla, la introducen en sus rectos para lograr purgarse. Estas mismas aves, cuando quedan heridas se refriegan sobre la planta del *orégano.*
Respecto al empleo medicinal de las plantas por parte de las antiguas civilizaciones, se han encontrado varios testimonios a través de expediciones arqueológicas, como la producida en el año 1975 en las paredes de una gruta perteneciente a una lejana región del sur de Asia, que fuera habitada hace unos sesenta mil años aproximadamente (Paleolítico medio superior) por el hombre de Neanderthal. En ella se encontraron dibujos y grabados de plantas, hojas y órganos humanos en clara alusión a una correspondencia terapéutica.
Quizás este sea el primer testimonio de la integración de las artes y la ciencias, unión por la que el hombre moderno ha luchado tanto a lo largo de los siglos. En los primeros tiempos de transición del homínido hacia el hombre del paleolítico, el arte de curar tenía mucho del instinto animal: limpieza de heridas a través de la saliva, imposición de manos, ayuno voluntario, reposo, contacto con los elementos naturales de la tierra (sol, lodo, aire y agua), etc. Más tarde, este mismo hombre primitivo descubre la importancia de ciertos vegetales con acción laxante, iniciando así el conocimiento empírico de la fitoterapia.
Indudablemente la fitoterapia es considerada la medicina más ancestral por excelencia y equivocadamente se le atribuye a Hipócrates, Galeno o Dioscórides como sus iniciadores. Uno de los manuales de Medicina más antiguo que se conoce, fue escrito hace aproximadamente 4.000 años antes de Jesucristo y fue hallado en las ruinas de Nippur a través de una expedición arqueológica. Este manual, actualmente exhibido en el Museo de la Universidad de Filadelfia, está hecho sobre una tabla de arcilla que mide aproximadamente 16 cm. de largo por 9,5 cm. de ancho. En él se hallan inscriptos con características cuneiformes, una docena de remedios, entre los que se menciona al *abeto,* la *higuera,* el *peral* y el *tomillo* entre otros.

La fitoterapia en China

Durante la dinastía Yin (1500 A. C. aproximadamente), se realizaban grabados sobre huesos (utilizados como oráculos) acerca de las virtudes de numerosas plantas medicinales. Prueba de ello lo demuestran los casi 160.000 huesos hallados por diferentes arqueólogos. Shen Nung fue un emperador chino que gobernó aproximadamente en el año 300 antes de Cristo y al cual se le atribuye ser el iniciador del estudio profundo de la fitoterapia, lo cual dio origen a la primer obra de medicina en el mundo conocida con el nombre de *Pents'ao*.

Distintos autores fueron agregando modificaciones a la obra inicial por lo que suele ser habitual mencionar diferentes *Pents'aos* con el transcurrir de los años en China. De ellos, el *Shen Nung Pents'ao Ching* es el libro más antiguo que se conserva en la actualidad (escrito por autor desconocido durante la dinastía Han y cuya fecha aproximada data del año 100 o 200 a.C). En él se describen 365 plantas clasificadas según su grado de importancia, frecuencia de administración, y/o grado de toxicidad. A medida que pasaban los años se fueron incorporando más plantas: 844 en la dinastía Tang; 1122 en la dinastía Sung y por último 1170 en la dinastía Ming (año 1503) correspondiente a la última edición del *Pents'ao* la cual fue escrita por 41 personas e ilustrada por 8 artistas bajo la supervización del director médico de la corte Liu Wen Tai. La importancia de los diferentes *Pents'ao* radica en la minuciosa clasificación de cada planta: *nombre, habitat, preparación, toxicidad, etc.* Asimismo, sentó las bases para la creación de la Farmacopea Nacional China en el año 1978 y la base de datos informatizada de la Universidad China de Hong Kong.



Ejemplar del Pents'ao



Emperador Shen Nung

La fitoterapia en Egipto

Plantas comunes como el *ajenjo*, *ajo*, *beleño*, *coriandro*, *enebro*, *genciana*, *granado*, *hinojo*, *sen*, *tomillo*, etc, son mencionadas en papiros **egipcios** que se remontan al año 1900 a. C. En el bajorrelieve del templo de Tutmes II (1450 a. C), expuesto en el Museo de Agricultura de El Cairo, se puede observar uno de los herbarios más antiguos que se conoce grabado en granito, y que contiene esculpidas 275 plantas medicinales. Ya en tiempos de Ramsés III se hacía referencia a las virtudes del *cáñamo* para los trastornos oculares y a la *amapola* (adormidera) para tranquilizar a los niños que lloraban mucho (referencias extractadas del papiro de Ebers correspondiente a la XVIII dinastía de Tebas).

Este papiro constituye un documento de extraordinaria importancia y fue hallado en Luxor en el año 1873. Medía 20 metros de longitud y contenía, entre otras cosas, 870 prescripciones a base de *mirra, flores de cipres, aceite de castor, aceite de ricino, trementina, digital, dátiles, etc.*



Se encuentra escrito en un solo carácter de letra y su introducción corresponde a una plegaria mágico - religiosa. El resto presenta encuentran magníficas descripciones de patologías tales como la angina de pecho, hernia inguinal, tumores ginecológicos, quemaduras, etc. Sin embargo, muchos términos no han podido ser aún descifrados o comprendidos de manera fehaciente. Una receta extractada de este papiro para combatir enfermedades cardíacas dice *"... Colocar una cuarta parte de harina de dátiles, 1/32 partes de hojas de digital, 1/3 de la planta de amamú, la mitad de la corteza de Tebebu y otro tercio de levadura de cerveza. Hiérbase, cuélese y tómese durante cuatro días.*

De acuerdo con la mitología egipcia, el arte u oficio de curar se remonta al *Libro de Thot (dios de la escritura y la magia),* y a la

mujer-león Sekhmet (diosa de la salud). Cuenta la leyenda que en el libro de Thot, Hermes Trimegisto dejó el legado de su sabiduría. Este conocimiento solo podía ser alcanzado por las castas sacerdotales y en absoluto ceremonialo secreto, por lo que al acto de transmisión de este conocimiento entre sacerdotes se denominó *" conocimiento hermético"* en honor de Hermes Trimegisto (cuyo nombre significaba "tres veces sabio").

Egipto constituye el paradigma del arte chamánico ya que auna en un dogma religioso y en un cuerpo científico todos los conocimientos mágico-empíricos que anteriormente solo cultivaban los chamanes. En otro orden de cosas, era común en Egipto que las parejas se casaran muy cerca de la pubertad, y llamaba la atención que la población no creciera en número considerable, lo que hizo pensar a muchos historiadores que ya en esa época se contaban con métodos anticonceptivos. Se sostiene, con bastante asidero, que las mujeres consumían una planta llamada *Silphium* (hoy extinta), perteneciente al género *Ferula* la cual impedía a la mujer quedar embarazada. Hoy en día se conocen algunas plantas emparentadas con este género las cuales presentan un componente activo común a todas ellas, llamado *ferujol,* el cual en ratas de laboratorio ha presentado altos índices de efectividad como anticonceptivo.

Otra método egipcio para regular la natalidad recomienda *"... Coge espigas de acacia seca, pulverízalas, y mezcla su polvo con pulpa de dátiles y miel. Impregna un trozo de algodón e insértalo en lo más profundo de la vagina...".* Se deberá recordar que la acacia contiene una goma que al disolverse forma ácido láctico, el cual ha formado parte de muchos preparados anticonceptivos modernos. Incluso, algunos papiros estaban formados por una mezcla de savia de *acacia,* fibras vegetales y *miel*, las cuales *in vitro* han demostrado propiedades espermicidas. Otro remedio muy utilizado por los egipcios era el *pan enmohecido* que utilizaban contra las infecciones urinarias y heridas supuradas (primeras evidencias de la antibioticoterapia).

La fitoterapia en la medicina sumeria, asiria y babilónica

Estos pueblos hacían mención a las virtudes terapéuticas de aproximadamente 250 especies vegetales, entre las que destacaban la *casia,* la *mirra*, la *asafoetida*, el *pino*, corteza raíz y hojas del *dátil, aloe, amapola, belladona, cardamomo,* etc. 0tro testimonio invalorable lo proporcionó el descubrimiento de la biblioteca del rey asirio Arsubanipal, conteniendo varios millares de tablillas escritas, se calcula, hace más de tres mil años, y en las que se describen varios centenares de plantas. Por ejemplo, una antigua tabla sumeria aconsejaba recetas tales como *"... Aplástense hasta convertirse en polvo las semillas de la hierba del carpintero, la resina gomosa del markasí y el tomillo, disuélvanse en lodo de cerveza (la actual levadura de cerveza) y dársela de tomar al hombre enfermo...".*

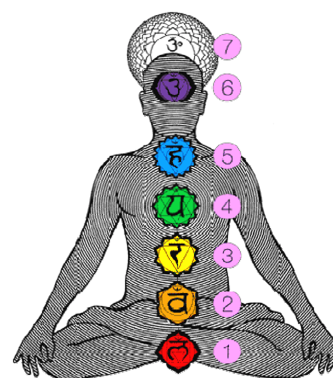
La fitoterapia en la India

A partir de excavaciones arqueológicas llevadas a cabo hace 50 años en la India, se han podido descubrir las ciudades de Mohenjo-Daro y Harapa en donde se pudieron encontrar escritos y grabados referidos al empleo de plantas medicinales. Estos escritos se cree corresponderían al año 1000 A. C. y hacen mención de las plantas aromáticas para su uso alimenticio: *jenjibre*, *nuez moscada*, *pimienta*, *regaliz*, *albahaca*, *comino*, *azafrán*, *ajo,* etc. Respecto al *azafrán,* debe mencionarse que se trataba de una planta muy utilizada tambien por los egipcios los cuales la empleaban para aliviar calambres y cólicos digestivos.

Es bueno recordar que en la India quienes ejercían la medicina eran los *Brahmanes* (sacerdotes de gran prestigio, pertenecientes a la primera de las cuatro castas en que se dividía el pueblo hindú), ya que al considerarse al hombre una unidad psicofísica-espiritual, quien podía cuidar la salud del espíritu tambien podía encargarse de cuidar la salud corporal. Uno de los documentos que aún hoy se conserva es conocido con el nombre de *Atharvaveda* y hace mención a una planta denominada *kushta* (desconocida hasta la fecha) que sería útil para las cefaleas, inflamaciones oculares y dolores articulares. Posteriormente la India fue invadida por los arios, quienes se apropiaron de estos conocimientos y de otros más avanzados (cirugías estéticas, prótesis artificiales, etc).

En la India, como parte de un sistema integral y filosófico de la vida, nace el ***Ayúrveda*** (*ayur= vida; veda = conocimiento).* Los primeros textos datan de unos 2500 años antes de Cristo, pero las sucesivas invasiones le fueron aportando nuevos conocimientos derivados fundamentalmente de las culturas persas y de los mongoles, quienes incorporaron las enseñanzas de Galeno y Avicena. Para la medicina Ayurvédica la enfermedad resulta de un desequilibrio entre el hombre (microcosmos) y su entorno (macrocosmos).

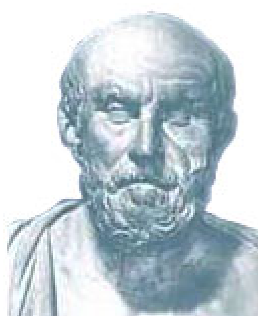
Brinda un verdadero enfoque holístico ya que sus tratamientos son apropiados para el espíritu, el cuerpo y la mente. Para esta medicina existen cinco elementos: tierra, agua, fuego, aire y éter (fuerza etérea) los cuales deben equilbrarse con tres fuerzas primarias: *prana* (el a-liento de la vida), *agni* (el espíritu de la luz o el fuego) y *soma* (indicativo de armonía, amor y bienestar). En cada individuo existirían centros de energía denominados *Chakras* (ubicados en diferentes sectores o vísceras del organismo), los cuales pueden ser tonificados por medio de alimentos o hierbas medicinales.
Por ejemplo para el chakra del corazón sería útil el *azafrán* y la rosa; para el chakra del plexo solar (asociado al hígado y la glándula suprarenal) le sería útil el *hidrastis* y la*melisa*. Entre las plantas más empleadas por los hindúes figuran el *sándalo,* la *canela* y el *cardamomo.*

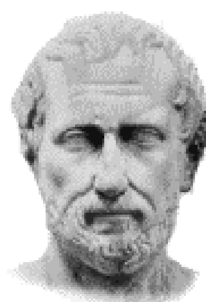


Los 7 chakras más importantes

La fitoterapia en Grecia

Hacia el siglo V a.C. comienza a tomar prestigio en Grecia la figura de **Empédocles de Agrigento** quien comienza a difundir la idea de que la vida se basaba en la interacción de cuatro elementos: *tierra, aire, fuego y agua,* los que tenían su correspondencia con los cuatro humores del cuerpo: *bilis amarilla, bilis negra, sangre y flema*. A tal efecto, prescribía alimentos y plantas relacionándolas con dicha teoría. De las obras médico-botánicas escritas en Grecia se considera como la más antigua la perteneciente a **Teofrasto** (nacido en la isla de Lesbos en el año 372 a.C y muerto en el año 287 a.C) quien en su libro "*Historia de las Plantas"* (dividida en nueve volúmenes) hace mención de 455 especieas, aunque en su gran mayoría son de confusa interpretación.
Teofrasto fue discípulo predilecto de Aristóteles (384-322 aC.) quien, poco antes de morir, lo designó su sucesor y le encomendó el cuidado de su jardín botánico. Además de "*Historia de las Plantas"* realizó otra obra en seis volúmenes titulada "*Las causas de las plantas"* . Cabe señalar que esta etapa de la historia estaba ceñida de concepciones mágico-religiosas que dieron origen a la mitología griega. Entre los dioses que se dedicaron al arte de curar figura Esculapio (Asclepio para los romanos), hijo de Apolo. Tan grande fue su arte de curar que había barrido con todo vestigio de enfermedad y muerte sobre la tierra. A tal punto llegó la situación que Plutón (el rey de los mundos inferiores) se quejó ante Zeus del "poco alimento de nuevas almas que llegaban al territorio de las sombras". Fue así que Zeus, con el poder de un rayo, fulminó para siempre a Esculapio. La vara de Esculapio enroscada por una serpiente, quedó como símbolo de la medicina hasta nuestros días.


Empédocles de Agrigento


Teofrasto


Vara de Esculapio

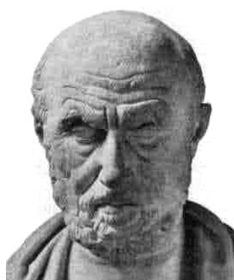
A partir de este relato, muchos templos se esculpieron en Grecia en honor a Esculapio, denominados "*asklepieia"* (donde se busca consuelo). Cada peregrino que llegaba al templo debía dejar una ofrenda, tomar un baño purificador y participar de una ceremonia de rogativas al dios. El culto a Esculapio continuó hasta fines del siglo V a. C, cuando aparece en escena Hipócrates.

Otra anécdota de interés en la mitología griega la constituyó Ceres, la diosa del Cereal. El Olimpo, para ese entonces, constituía el refugio de los dioses. Cuando Ceres se apartaba del Olimpo (por enemistad con Neptuno) originaba la pérdida de las cosechas. Era común en la antigüedad atribuirle propiedades a los alimentos. Por ejemplo el *cereal* permitía mantener saludable el organismo; en cambio las *habas* no eran buen alimento ya que "contrariaban el espíritu".

Para Aristóteles, las habas hacían perder la castidad, mientras que Pitágoras prohibió a sus seguidores su consumo. Por otra parte, se creía que las habas (al igual que las *arvejas)* traían aparejado desórdenes emocionales (por la forma desordenada y desmedida en que crecen sus brotes). Asimismo, tenían fama de *afrodisíacas,* creencia que perduró durante muchos siglos, al punto que en el año 1750 el obispo de Niza prohibió que se las sirviera en los conventos de su diócesis, por considerar que tenían *"efectos libidinosos".*

Indudablemente, existía un concepto sobrenatural o mágico respecto a ciertas plantas, muchas de las cuales eran consideradas como sagradas y, por ende, consagradas a los diferentes dioses. Por ejemplo el *álamo* era consagrado a Hércules; el *boj* y el *manzano* a Ceres; el *ciclamen* a Apolo, el *ciprés* y el *culantrillo* a Plutón, la *consuelda* a Juno, el *mirto* a Afrodita, la *morera* a Mercurio, etc. También eran considerados sagrados el *avellano común,* el *muérdago,* y el *loto.*

La obra de **Hipócrates** (460? a 370? a.C) se considera como la más clara y completa de la antigüedad ya que no hace referencia solo a plantas medicinales, sino que fija las bases de la ciencia médica en su totalidad, al punto de ser reconocido como *"el Padre de la Medicina"* . No solo hizo hincapié en el tratamiento con plantas medicinales, sino que consideró a la alimentación, el masaje, la hidroterapia y el reposo como baluartes terapéuticos de primer orden. Hipócrates tuvo la suerte de viajar mucho en esa época y poder trasladar sus conocimientos a tierras lejanas a la par que lo hacían los navegantes griegos que transmitían su legado (como la creación de la escuela médica de Alejandría). A tal punto fue una celebridad, que el rey persa Artajerjes lo invitó a su país para que ayudase a combatir la peste que estaba diezmando a la población. Pero Hipócrates desestimó la invitación arguyendo que su honor no le permitía prestar servicios a una nación considerada enemiga.



Adhirió a la teoría de los cuatro elementos y la enriqueció con la relación entre los humores y las estaciones climatológicas. En su repertorio figuraban alrededor de 300 remedios, muchos de ellos aún vigentes, tales los casos de *brionia, manzanilla,, centaura, casia, ajo, canela y romero.* Recomendó el uso de la corteza de *sauce* para calmar los dolores y descender la fiebre (a partir de este hallazgo, 25 siglos más tarde se descubre la salicilina, base de la aspirina). Una particularidad de su obra fue la división de los alimentos y hierbas en categorías tales como: *calientes, fríos, secos y húmedos*.

A Hipócrates se le deben gran parte de los conocimientos semiológicos y clínicos actuales: *facies hipocrática, dedos hipocráticos, sucusión hipocrática, etc.* Asimismo propuso la teoría de los cuatro temperamentos: *flemático, sanguíneo, melancólico y colérico* que tuvo gran incidencia en la medicina europea.

- La naturaleza ***flemática*** estaba dominada por el frío y la humedad (invierno), le correspondían patologías respiratorias (de ahí la flema) y su curación dependía de hierbas cálidas y desecantes como el *tomillo y el hisopo.*
- El individuo ***sanguíneo*** correspondía al ideal: alegre, vital aunque inclinado a los excesos. Empeoraba en primavera. Predominaba en ellos la gota y la diarrea y le correspondían hierbas frías y secas como el *lampazo* y la *escrofularia.*
- La personalidad ***melancólica*** era fría y seca, predominaba en ella la depresión y la constipación. Empeoraba en otoño.Las hierbas calientes como el *sen* y el *heléboro* eran útiles para eliminar el exceso de bilis negra y con ello armonizaba nuevamente el organismo.
- El temperamento ***colérico*** era caliente y seco, empeoraba en verano. Se asociaba a los transtornos nerviosos y hepáticos (bilis amarilla). Mejoraba con plantas húmedas y frías como el *ruibarbo*, el *diente de león* y las *violetas*.

Hipócrates también supo tener algunos errores: creía que los varones se concebían en la parte derecha del útero y las mujeres en el lado izquierdo. Más allá de esto, han quedado para la posteridad algunos de sus aforismos tales como: *" Que el alimento sea tu medicamento"; " El arte es largo, la vida breve, la ocasión fugaz, el experimento falaz y el juicio difícil" ; "Laxitud y cansancio sin causa, son indicio de enfermedad"; etc.*

Respecto a la vida de Hipócrates, gran parte de ella es aún una incógnita. Se cree que nació en el seno de una antigua familia sacerdotal de la isla de Cos y que falleció a la edad de sesenta y seis años en la localidad griega de Larissa. Contemporáneo aunque menos famoso fue Crataevas. A él se le debe un importante tratado (del cual lamentablemente no hay ejemplares) en el que se detallaban alrededor de 400 plantas medicinales y del que se asegura habría sido plagiado por Dioscórides. El mismo Hipócrates se dice aprendió de él.
Ya en la era cristiana, los romanos ocuparon Egipto tras anexionar Grecia y los demás territorios del Mediterráneo Oriental. La medicina Romana era muy primitiva y tuvo que aprender de los médicos griegos quienes inicialmente habían sido tomados como esclavos. Es en esta etapa que aparece **Pedanios Dioscórides** quien fuera médico y cirujano durante el Imperio de Nerón, años 50-75 d.C (algunos le atribuyen haber sido el médico de Antonio y Cleopatra), y a quien se considera como el "fundador de la Materia Médica" siendo su obra la base para los 18 siglos que siguieron a su existencia. Se le atribuye la descripción de 600 plantas correspondientes a Asia Menor, Grecia, Egipto e Italia aunque gran parte se cree que fuera plagio de la obra de Cratevas , Sextus Niger y Plinio.





De su obra se destaca, entre otras cosas, la acción diurética del *perejil*, la estimulación láctea por el *hinojo* o la acción expectorante del *marrubio blanco* mezclado con miel. El ejemplar más antiguo que se conoce de la Materia Médica de Dioscórides se encuentra en Viena, y está escrita en griego con gran cantidad de dibujos ilustrativos (se calcula que sea del año 1499).
La primer traducción al castellano fue hecha por Antonio de Nebrija en el año 1518, y pocos años más tarde Angres Laguna lanza una nueva versión mucho más amplia y completa. Según refería el historiador Ahumada *" después de Dioscórides, la botánica médica dormitó durante largos años".* Contemporáneo a Dioscórides merece citarse al enciclopédico **Caio Plinio el Viejo** quien falleció durante la erupción del volcán Vesubio en el año 79. En la obra de Plinio se describen curiosas descripciones del uso de las hierbas medicinales como así tambien supersticiones a que daba lugar su manipulación y empleo. Por ejemplo, consideró a Hércules como padrino de varias plantas medicinales y al Centauro Chirón como uno de los iniciadores del arte farmacéutico. La obra cumbre de Plinio se llamó "La Historia Natural" y consta de 37 volúmenes. Los vólumenes 21 al 28 están dedicados a la Materia Médica, destacando entre varias hierbas al *olivo* y la *menta.* El final del período creador de la medicina griega le pertenece a **Galeno** quien vivió en el siglo II d.C. Nacido en Pérgamo en el seno de una familia acomodada, se formó en esta ciudad y en Alejandría. En Roma permaneció durante tres décadas, hasta poco antes de su muerte en el año 201 d.C. Fue iniciakmente médico de los gladiadores y luego pasó a la corte como médico de los emperadores Marco Aurelio, Cómodo y Séptimo Severo.
De las casi 400 obras que escribió hoy se conservan 150. Retomó la teoría de los humores de Hipócrates y le agregó importantes trabajos sobre todo en el área de la anatomía y la neurología. Sin embargo, le dio más importancia a la capacidad discursiva de la razón que a la información proporcionada por el paciente, y sus tratamientos se basaban solo en la corrección de los humores alterados olvidándose del principio de unidad psicofísica postulado por Hipócrates.



En la actualidad, sus teorías sobreviven en la medicina *Unani* que se practica en la India y en el mundo musulmán. A Galeno se le debe el hecho de mezclar diferentes hierbas en un mismo preparado, lo cual motivó el nombre de *formulaciones galénicas*, las cuales se vendían a un alto costo y se le atribuían propiedades de "*curalotodo"*.
Resumiendo, a los griegos se les debe de alguna manera, la transición de lo mitológico a lo científico, ya que los primeros pensadores griegos dieron pie al entendimiento del origen del cosmos y su relación con el ser humano. A partir de aquí el hombre comienza a entenderse en función de elementos lógico-pragmáticos y no en base a elementos mágico-religiosos.

La fitoterapia en los pueblos árabes

Con la caída del Imperio Romano en el siglo V, el centro de la cultura (y por ende de la Medicina) se trasladó a Constantinopla y Persia, en donde cultivaron las ideas de Galeno e Hipócrates junto a las tradiciones egipcias. Simultáneamente la tradición judaica otorgó gran importancia a la *higiene* como elemento preventivo de enfermedades, sobretodo infecciosas. Los hebreos utilizaban ritualmente la *mirra* y el *incienso.* Tanto árabes como persas agregaron como fruto de su experiencia, las propiedades terapéuticas del *alcanfor, el almizcle, borax y nuez vómica* entre otros recursos naturales. Fueron los árabes quienes introdujeron en Europa las bases de procesos químicos extractivos tales como la destilación y sublimación. Asimismo, fueron los iniciadores de los cultivos de *azafrán, caña de azúcar, arroz, algodón* y *algarroba.*
La obra más importante de la época la constituye el *Kitab al-Qanun* o Canon de la Medicina, escrita en el siglo XI por Ibn Sina, más conocido por **Avicena** (980 - 1037). Esta obra estaba centrada firmemente en el conocimiento griego y dio origen al denominado método o sistema *Unani* (pal. árabe que significa " *de los griegos"*). Fue traducida al latín en el siglo XII y de esta manera llega a Occidente para convertirse en el libro de texto básico para todas las escuelas médicas.
También merece destacarse la obra de Ibn Baithar conocida como *Kitabal Dschamial Kabu* o Gran Compilación de Medicamentos y Alimentos, en donde se hace referencia de más de 1400 drogas (200 de ellas inéditas). Algo más tardío fue el florecimiento de la medicina en al-Andaluz (España Islámica) que contribuyó a través de las figuras de Avenzoar (1113-1162), Averroes (1126-1198) y Albucasis a pormenorizar la sintomatología de las enfermedades del corazón y los oídos; la descripción del parásito de la sarna y las primeras descripciones de plantas regionales.



Avicena



AVICENNAE
ARABVM
MEDICORVM PRINCIPIS
Canon Medicinae
QVO VNIVERSA ME-
Eiusdem
CANTICA.

El Canon de la Medicina

La fitoterapia en la época Medieval

En esta época la medicina sufrió un proceso de estancamiento ya que eran muy pocos los que podían tener acceso a las obras escritas en árabe, griego y latín. Precisamente los monjes y clérigos tuvieron un papel importante en su difusión, al punto de ser considerados como médicos. En los monasterios aparecieron los primeros jardines de hierbas medicinales, destacando entre ellos los monasterios de St. Gallen (Francia) y el de Schaffhausen (Alemania). Éste último, con el correr de los años fue tomando gran relieve, siendo orientado y dirigido en el siglo XVI por Leonhard Fuchs, considerado uno de los padres de la botánica.
Ciertos sectores de la iglesia eran reservados al cultivo de plantas medicinales, denominándoseles "oficinas", de ahí que las plantas o preparados surgidos de esos sectores fueran considerados *oficinales.* Incluso muchas plantas en su denominación científica tomaron dicho nombre: *Rosmarinus officinalis* (romero), *Taraxacum officinalis* (diente de león), *Althaea officinalis*, etc. Dentro del ámbito monacal, surgieron personalidades importantes en el manejo de las hierbas medicinales, tales como el obispo de Regensburg, Alberto Magnus; el abad del monasterio de Reichenau, Walafried Strabo y el caso de una mujer, la abadesa Hildegard Von Bingen más conocida como la "santa Hildegard". Los clérigos solían preparar vinos o licores con varias plantas medicinales, tarea que aún hoy continúa y que se suelen ofrecer a los visitantes de sus monasterios.
Es en la edad Media donde comienza a titularse y oficializarse la enseñanza de la medicina, cuyas primeras reglamentaciones corresponden a ordenanzas que el rey Federico II promulgó entre 1212 y 1250 para el reino de Sicilia. En Inglaterra, durante el reinado de Enrique VIII, el recientemente formado Colegio de Médicos decretó que todo aquel que tuviera conocimiento de las propiedades curativas de las plantas medicinales, podría utilizar ese conocimiento en bien de la comunidad luego de solicitar el correspondiente permiso ante ese colegio. De esta manera surgieron los primeros *Herbolarios* a quienes años más tarde se les "recortó" el permiso de recetary diagnosticar, limitándolos a la tarea exclusiva de vender plantas medicinales, dando así comienzo a las primeras *farmacias.*
Dentro de la estructura feudal de la sociedad, la atención médica dependía del estrato social del paciente. Los ricos y nobles eran atendidos por médicos de la corte, los ciudadanos medios eran atendidos a domicilio (surgiendo el inicio del *médico de cabecera* o *familiar*) y los pobres, esclavos y siervos eran recogidos (más que asistidos) en hospitales públicos.

La fitoterapia en la época del Renacimiento

En esta época el hombre toma conciencia de los cambios acaecidos en el mundo y comienza a relevarse contra los principios propuestos por el sistema imperante, forjando así sus propias ideas. Hasta ese momento la filosofía y la religión habían transitado juntas, pero el advenimiento de nuevos descubrimientos, tales como la brújula (permitía salir con mayor certeza a la aventura oceánica), la pólvora (que puso en jaque el poder de los caballeros de la Edad Media) y la imprenta (permitió masificar los nuevos conocimientos) le dieron a esta etapa de la historia una dinámica diferente.
La llegada de la imprenta le dio gran impulso a la difusión del conocimiento herbario. Otto Brunfels (1489-1543), monje cartujo y posteriormente médico en Berna, publica el primer herbario ilustrado con plantas grabadas en madera. La tecnología le fue agregando mayor colorido a estos gráficos, destacándose en ese sentido las obras ilustradas de Hieronymus Bock, Andrea Cesalpino y de Leonhard Fuchs.
Sin embargo, este explosivo despliegue de libertad espiritual representaba un peligro para la fuerte cultura tradicional de los gobernantes. Figuras como Copérnico, Kepler y más tarde Galileo, dieron origen a lo que se ha dado en llamar las *Ciencias Naturales,* siendo éste quizás el momento en que la filosofía y la religión deciden separarse y tomar caminos propios. La iglesia como institución, no podía dar una respuesta intelectual a tantos cambios, por lo tanto no tuvo más remedio que censurar a la incipiente ciencia y restarle veracidad. Surge en esta época la reforma en la Iglesia dando lugar a fanatismos religiosos por ambos lados y comienza a forjarse como institución propia y mandataria la llamada *Santa Inquisición.* Esta institución fue un tribunal mixto, del Estado y de la Iglesia, que se ocupaba de juzgar los delitos relacionados con la fe y las buenas costumbres. Los Reyes Católicos (Isabel y Fernando) fundaron en 1480 el Tribunal de la Santa Inquisición con la autorización del papa Sixto IV. Participaban en él sacerdotes y jueces civiles, donde los primeros podían reconocer los delitos y los últimos dictaban la sentencia.

Como fuimos observando, la atención médica de esta época dejaba bastante que desear ya que eran muy pocos los que podían acceder a ella. De esta manera fueron apareciendo los primeros *curanderos* quienes poseían conocimientos herbarios notables y solían ser muy populares entre aquellos pobladores carentes de recursos. Lógicamente los curanderos eran muy mal vistos por la Iglesia (la que se atribuía junto a los pocos médicos reconocidos, autoridad sanitaria) comenzando de esta manera la primera "*caza de brujas*".
Este proceso comenzó lentamente en la Edad Media y tuvo su punto culminante en la época del Renacimiento, contabilizándose según los historiadores, en casi diez millones las víctimas sometidas a todo tipo de tormento y quemadas vivas en hogueras. La Inquisición consideraba al curandero o hechicero como fruto del demonio al osar desviar la credulidad de la gente respecto a la autoridad de la Iglesia. Decía William Perkins, famoso inquisidor inglés de entonces: *" Sería mil veces mejor para el pais si todos los hechiceros muriesen. La muerte sería su justo y digno fin".* Para el hombre común de la época, la hechicera no era ni más ni menos que una mujer sabia en cuanto al conocimiento de plantas se refiere, que sabía aconsejar bien en el momento preciso y que se contaba con ella en los momentos de apremio. Para la Iglesia era un elemento desestabilizador de su autoridad, estrechamente relacionada con creencias ateas y heréticas y que sólo el fuego podía purificar su alma.


NOS LOS INQVISIDORES

Texto de la Santa Inquisición – Murcia (1648)

Jules Michelet en el año 1862 encuadró a la bruja como un personaje ineludible perteneciente a la sociedad y la define como *"... una revoltosa social que protesta contra el orden inhumano y la condición inferior de la mujer "*. Eran acusadas de preparar ungüentos, pomadas, polvos y venenos capaces de trasformar la conducta humana. Uno de los famosos ungüentos que "les permitía volar" estaba compuesto por *beleño negro, belladona, cicuta* y *mandrágora,* todas plantas consideradas sagradas durante cientos de años. Para el inquisidor general español Fernando de Valdés "*...habría que aplicar a las brujas un castigo proporcionado a la calidad de la imaginación o el propósito que tuvieran para apartarse de nuestra fe y atribuir al demonio la honra que sólo a Dios debe* " .
Uno de los tres inquisidores de Logroño, Alonso de Salazar, en su excursión por tierras vascas dio a conocer 1802 confesiones de brujería, de las que 1384 *correspondían a niños de entre 7 y 14 años.* Indudablemente el médico no existía en la población. Poseía una cultura diferente a la mayoría de la gente pobre y sus honorarios eran prácticamente inalcanzables. Del mismo modo, la Iglesia consideraba como "extraño" a todo aquel que tuviera conocimientos curativos sin ser médico o religioso. Para ella, la idea de salvación espiritual era más importante que la de curación de la enfermedad. Incluso, eran perseguidos muchos médicos de origen judío a los que la Iglesia consideraba como responsables de epidemias y otras calamidades (solamente

en la ciudad de Estrasburgo se mataron 2.000 judíos). Asimismo los astrónomos y físicos eran mal vistos. El mismo Galileo tuvo que renunciar a la idea que había difundido acerca de que la tierra gira alrededor del sol, so pena de ser condenado a muerte. La iglesia tardó más de tres siglos en reconocer este error.
Al respecto, comenta Ricardo García Carcel "... *la alquimia no fue perseguida mientras se creyó en su viabilidad. Cuando en el siglo XVII la obtención de metales preciosos por procedimientos alquímicos se revela imposible, la Inquisición procesa a alquimistas como Melchor Agramunt, ya que pretendía hacer plata del azoque lo cual resulta frustatorio y, como tal, prohibido por el Santo Oficio".* De esta lectura se desprende que la Inquisición parecía perseguir más que los medios o fines, los resultados. Se le podría perdonar casi todo a una bruja, menos que sus "poderes" fueran falibles y, por ende, generadores de frustación.
En síntesis, la utilización de las plantas medicinales cae en un terreno oscuro con profundos cuestionamientos sobretodo eclesiásticos, en donde a pesar de todo se destacan honrosas excepciones como la de los médicos de la escuela de Salerno y Paracelso. Precisamente Aureolus Philippus Teophrastus Bombastus von Hohenheim (**Paracelso**, cuyo significado era " mejor que Celso, el médico romano") llegó a declarar que todo su conocimiento médico se lo debía "*a la sabiduría de las brujas";* como así tambien que "*nuestros prados y montes son nuestra farmacia".*
Nacido en Ensiedeln, un cantón suizo de Schwyz (1493-1541), hijo de padre médico, fue el propulsor de la denominada *Teoría de las Signaturas* la cual establecía que Dios había creado plantas y frutos morfológicamente similares a los órganos en donde actuarían terapéuticamente.

Por ejemplo: la *nuez* era ideal para el cerebro, la *mandrágora* sería esencial para dar vitalidad al hombre (por su apariencia humana), la *pulmonaria* sería útil para las enfermedades del pulmón; las hojas redondas del *Pie de León* para el cerebro por la forma "cerebrada" que tienen; las flores de color amarillo para la ictericia (como las de la *celidonia* o las del *diente de león),* los tubérculos de las *orquídeas* para enfermedades testiculares (de ahí la palabra *orquitis)*; la *utricularia* (planta acuática cuyas hojas tienen forma de vejiga) para las enfermedades urinarias, etc.



En su juventud había trabajado en minas de mercurio, por lo que propició el uso del mismo para tratar ciertas enfermedades. Igualmente con el antimonio. Preconizó la importancia de la *Alquimia*, ciencia que estaba muy arraigada en el mundo islámico, pero que funcionó siempre al margen de la ciencia oficial. A ella se le debe la preparación de alcoholaturas, y procesos tales como la destilación, sublimación y calcinación. En 1527, según cuenta la tradición yacía en cama víctima de una infección en una pierna Johan Froben, un respetable erudito e impresor y amigo de gente influenciable, como el gran teólogo y humanista holandés Erasmo. Los ocho médicos que le habían visitado diagnosticaron que lo mejor para su salud era amputarle la pierna afectada. Nada tan terrible para Froben, un hombre acostumbrado a gozar de las caminatas por las montañas aledañas a Basilea. Fue así que conocida la fama de Paracelso y su arte no convencional de tratar los enfermos, lo invitan a viajar 100 km a caballo para visitar a Froben.

La primer medida que tomó Paracelso al entrevistar a su paciente, fue cambiarle la cama blanda donde yacía, por un colchón de paja sobre el suelo. Le ordenó a su cocinero personal un cambio sustancial en la dieta, a base de jugos de frutas y vegetales. Le recomendó la toma de infusiones en base a hierbas medicinales y sugirió a sus familiares que diariamente lo sacaran del cuarto donde yacía y le hagan tomar aire fresco y sol. Invitó tambien a un músico para que ejecutara el laud en aquellos momentos en que Froben se sintiere angustiado o depresivo.
Lentamente la pierna fue mejorando y hacia el día 13º de tratamiento Froben ya caminaba asistido por un bastón en su jardín. Admirado de su mejoría, no solo en su pierna sino en su estado general, se comunicó con su amigo Erasmo y de esta manera Paracelso fue nombrado médico de la ciudad de Basilea y profesor de Medicina en la universidad de esa ciudad.

Paracelso fue un gran crítico del sistema de enseñanza médica imperante en Europa, que seguía las ideas de Galeno. En la Universidad de Basilea, un día llegó a decir ante sus colegas: *"... Hay más sabiduría en mis zapatos de viajero que en todos los textos de medicina actuales".* Previamente a ello, había mandado quemar todos los textos médicos de Galeno. Con el correr del tiempo y debido a sus (para entonces) tratamientos misteriosos y la agresividad con las que defendía sus ideas, se ganó la animadversión de muchos colegas, al punto de tener que abandonar Basilea y empezar una vida ambulante de ciudad en ciudad.
Creyó en la idea en la cual el hombre es un ser que está unido inseparadamente con el universo y que, en su constitución, estaría compuesto por tres sustancias: *mercurio, azufre* y *sal.* Estas tres sustancias representaban el modo de comportamiento de la materia: el *mercurio* era lo volátil, aquello que se transformaba en humo (elemento agua); el *azufre* el combustible que originaba la llama (elemento fuego); y la *sal* representaba la resistencia al fuego, lo que quedaba de las cenizas (elemento tierra). El ordenamiento de estas tres sustancias estaba determinado por una fuerza vital interna a la cual denominó "arqueo".
Fue un gran observador de los fenómenos naturales, al punto de señalar que *" ... la medicina se funda en la naturaleza; la naturaleza es la medicina y solamente en aquella deben buscarla los hombres. La naturaleza es la maestra del médico, ya que ella es más antigua que él y ella existe dentro y fuera del hombre... ".*
Consideró tambien que dentro de cada organismo existía una fuerza curativa que podía ser aislada con los elementos de la alquimia que él proponía. Estos trabajos provocaron una fuerte división en el mundo científico hecho que perduró durante durante el siglo siguiente. Paracelso murió en 1541 a la edad de 48 años, en circunstancias misteriosas (se piensa fue mandado a matar por una conjura médica disidente con su labor).
Con el descubrimiento de América, se fueron incorporando nuevas medicinas en Europa producto del conocimiento de los aborígenes. Es así que se introduce la *quina* para el tratamiento de la Malaria y el *mercurio* en el tratamiento de la sífilis. Es en 1574 donde por primera vez se describe la planta del *tabaco*, en la obra de Nicolás Monardes acerca de sustancias medicamentosas de origen americano. El siglo XVI está enmarcado con los conocimientos aportados en el campo de la anatomía por **Andrés Vesalio** quien perfeccionó y profundizó los antiguos esquemas provenientes de las disecciones realizadas en la Universidad de Bolonia en el siglo XII. Incluso corrigió los escritos de anatomía de las obras de Galeno de quien se había inspirado.
Como es posible analizar, la anatomía se convirtió en la única rama de la medicina con fundamento científico; de esta manera, las artes médicas se consolidaron en el estudio de la naturaleza muerta y no de la viviente. Así, las plantas quedaron como elementos del ocultismo y carentes de todo rigor científico.

La fitoterapia en la edad Moderna

Con el advenimiento de la edad Moderna, el avance de la ciencia promovido en principio por Galileo, Bacon, Newton y posteriormente Descartes, determinó que el mejor camino para llegar a un conocimiento efectivo y a la vez riguroso de la naturaleza debía ser llevado a cabo a través del *Método Científico.* De esta manera surge la era de la Metodología la cual se puede definir como *" aquella parte de la lógica encargada de estudiar los métodos de manera sistemática y crítica, ya sea los métodos empleados en las ciencias como los utilizados en la filosofía".*
Quien inicia los cuestionamientos al conocimiento imperante de la época es Galileo con su teoría acerca de que la Tierra no era el centro del universo. Galileo propone romper con el clásico planteamiento de hacer preguntas reemplazando el porqué por el cómo (es más importante preguntar "cómo" caen las cosas que "porqué" caen las cosas).
En este período de la edad moderna, el inglés **Francis Bacon** (1561-1626) sentó las bases de la ciencia moderna al aplicar para ella metodologías de investigación. En tal sentido, propuso como primera medida eliminar todo prejuicio existente al encarar una idea. En segundo término desarrollar una base de trabajo que genere el experimento, y por último el experimento determinará la experiencia. Así llegó a la conclusión de que sólo el experimento y la experiencia forman la base para el control práctico de la naturaleza.
Estas bases no estarían completas sin el aporte de las matemáticas, tarea llevada a cabo más tarde por **Isaac Newton** (1643-1727) quien supo combinar el método inductivo-empírico con el deductivo-matemático. Asimismo, no debe omitirse el aporte de **René Descartes** (1596-1650) considerado el padre de la filosofía moderna, que incorpora el método deductivo, que incita primero a dudar de todo para luego encontrar las soluciones verdaderas. Así llega a su famosa frase *" cogito ergo sum": yo pienso, luego yo existo*.

Se llega así a sostener que solo aquello que puede ser explicado con la razón es perfectamente válido. Es la era del *positivismo,* filosofía sustentada en la base de que solo el razonamiento, basado en hechos y datos obtenidos en observaciones y experimentos, puede sostener el saber o conocimiento. La palabra método surgió de unir dos raices griegas: " *meta" = hacia; " odos" = camino;* es decir "*camino hacia algo", "esfuerzo para alcanzar un fin".* De alguna manera, el método científico logra colocar como trasgresor a todo aquel que no podía explicar "científicamente" las propiedades terapéuticas o curativas de determinada sustancia; es así que el conocimiento trasgresor da lugar al nacimiento del **Empirismo.** Sin embargo, el método científico partía del conocimiento empírico, pero trataba de darle un marco de lógica, o de referencia comprobable por mecanismos ideológicos-filosóficos. Decía A. Huxley " *aquellos que renuncian a ir más allá de los hechos raramente obtienen otra cosa que los hechos".*
No obstante, y más allá de cuestiones filosofales, durante los siglos XVI y XVII y paralelamente a una caida de la autoridad eclesiástica en el mundo, muchos médicos retoman la obra de Dioscórides y comienzan a profundizar en ella. Surgen obras de importantes investigadores como la perteneciente a William Turner en 1568, John Gerard (1597), John Parkinson (1640) y Nicholas Culpeper (1652) en donde se describían no solo vegetales sino preparaciones en base a animales (venenos de serpientes, cálculos biliares de vacunos, cuerno de ciervo, lombrices, etc).


John Gerard



Nicholas Culpeper



Libro de Plantas de William Turner

Para evitar problemas de toxicidad o mal uso de las hierbas por parte de la gente común, William Turner y Nicholas Culpeper escribieron sus obras en inglés (y no en latín como solían hacer los científicos de la época) lo cual les trajo innumerables problemas con las autoridades del recientemente creado College of Phisicians.
Los médicos que conocían el uso de las plantas medicinales, comienzan a legislar leyes que castigaban a sus "competidores" no médicos, abriéndose una brecha importante entre el saber científico y el folklórico. El expendio y venta de hierbas queda bajo el riguroso manejo de boticarios o herbolarios académicos.
En cambio, los médicos que no utilizaban plantas medicinales insistían en el uso del mercurio, la quinina y el arsénico los cuales crearon múltiples intoxicaciones. Por ejemplo el *mercurio* contribuyó a la muerte del rey Carlos II en 1685 y a la de George Washinton en 1799. Esto motivó a que muchos investigadores y médicos replantearan cual era la "medicina oficial" que debía ser implementada en la enseñanza universitaria.
Uno de esos cuestionadores fue el alemán **Samuel Hahnemann** (1755-1843) quien creyó conveniente utilizar sustancias tóxicas en forma diluida y convenientemente dinamizada para tratar las diferentes enfermedades.

El sistema se basa en el principio de tratar la enfermedad con la misma sustancia que la provoca, pero a dosis diluidas (infinitesimales). Hahnemann comenzó con la quinina, siguió con el mercurio, luego el arsénico y finalmente con otro tipo de sustancias: minerales, vegetales, animales, etc, dando origen a un revolucionario método que aún perdura en nuestros días y que se conoce con el nombre de **Homeopatía** (*Homeo*= similar; *Pathos* = enfermedad, es decir curar a través del similar).

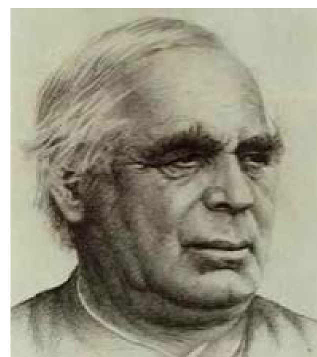
Su libro, *el Organon*, se considera la obra cumbre de la Medicina del siglo XVIII y crea un nuevo concepto en el tratamiento de las enfermedades preservando los fundamentos Hipocráticos que consideran más importante al enfermo que a la enfermedad y rescatando el principio de " *Primun non Nocere"* (Lo primero es no dañar). Posteriormente Hahnemann fue incorporando nuevas plantas hasta llegar a un total de casi 400 hierbas, la mayoría de Europa Central, probadas en el hombre a través del método dinamizado.
El alemán Cristoph Hufeland, nacido en Turingia en 1762 y su compatriota Heinrich Lahmann, fueron grandes preconizadores de los tratamientos por métodos naturales. Este último creó en 1887 un sanatorio naturista cerca de la localidad de Dresden que alcanzó notoriedad mundial. También merece destacarse la labor del médico cirujano alemán Augusto Bier (inventor de la anestesia endovenosa y la raquitomía) quien dejó su especialidad y se abocó a la difusión de la homeopatía y la medicina natural. Otro ejemplo lo constituyó el sueco Maximilian Bircher Brenner, quien fue el primero en preconizar la importancia de la ingesta de vegetales crudos.
Muchos médicos europeos lentamente comenzaron a emigrar hacia el Nuevo Mundo y poco a poco fueron adquiriendo el conocimiento de las plantas autóctonas. Así fueron incorporados al arsenal terapéutico remedios vegetales tales como la *dragontea, el salsafrás, el olmo, el lino azul, la vara de oro, etc.* Tras la muerte de George Washinton, víctima del mercurio como hemos visto, hubo una especie de rebelión médica contra los tratamientos ortodoxos encabezada por **Samuel Thomson,** en Norteamérica, que trataron de revalorizar los tratamientos a base de vegetales. Este médico se nutrió del conocimiento indígena en gran medida y popularizó el uso de plantas como la *cayena, la serpentaria* y la *lobelia*.
Fue el fundador de la *Fisiomedicina* y propuso la teoría acerca de que "*todas las enfermedades se debían al frío",* lo cual no sonaba entonces tan descabellado si observamos que su labor se desarrolló en el territorio de Nueva Inglaterra donde los inviernos diezmaban a la población. Se calculó hacia 1830 en alrededor de 3.000.000 las personas que adherían a Thomson; en 1864 sus seguidores europeos crean la National Association of Medical Herbalist, la organización oficial más antigua de Europa en cuanto a fitoterapia se refiere. En Europa surgen grandes defensores de la salud por métodos naturales, como **Sebastian Kneipp** (1821-1897), un sacerdote alemán que preconizó el empleo del agua en forma de baño de inmersión, y posteriormente **Johann Künzle** (1857-1945).



Samuel Hahnemann



Samuel Thomson



Sebastian Kneipp

En el año 1830 había surgido un movimiento similar en Norteamérica basado en el empleo de las plantas medicinales combinadas con prácticas ortodoxas, cuyo pionero fue el Doctor **Wooster Beech.** Este movimiento se denominó **Eclectismo** y en la cumbre de su popularidad llegó a contar con más de 20.000 practicantes calificados en Estados Unidos. Lentamente fue desplazando a la medicina "oficial" al punto que se tuvo que realizar un debate en 1907 para determinar a qué escuela médica debían destinarse los fondos de los filántropos que sostenían la medicina en ese entonces: Andrew Carnegie y John D. Rockefeller. Finalmente se optó por privilegiar a la medicna oficial y lentamente el eclectismo fue perdiendo fuerza. En el año 1906 aparece un tal Dr. Charubel quien publica un libro que hablaba sobre la curación de las enfermedades a través de las plantas y minerales, pero con un enfoque distinto: el mecanismo de acción terapéutico de las plantas y minerales se centraba en el plano espiritual. Indicó el uso de 39 plantas que actuaban en la esfera psíquica, aparte de 3 metales y 11 piedras preciosas. Un discípulo de él, el Dr. R**udolph Steitner** amplía la obra con mayor cantidad de minerales y plantas (entre ellas el muérdago) y da origen a la denominada **Medicina Antroposófica** que aún hoy perdura.

El herborismo de los indios americanos se centraba en la figura del hechicero o "*chamán"* el cual por medio de rituales que incluían danzas y "fumatas" de tabaco o peyote, les permitía entrar en trance y de esta manera "viajar espiritualmente" en busca del alma de la persona enferma a efectos de rescatarla y curarla. (Para mayores detalles ver el Capítulo de Evolución Histórica de la Fitoterapia en Latinoamérica).
Cabe hacer notar que el *tabaco* era utilizado por los nativos solo como elemento ceremonial. Entre las sustancias que les permitía entrar en estado de trance figuran el *yage, la ayahuasca, el agárico, el beleño, la belladona, bayas de espino o mandrágora* (nótese que muchas de estas sustancias tienen compuestos tóxicos y alcaloides).
Una de las primeras plantas reconocida científicamente por sus bondades terapéuticas fue la *digital* . Cuenta la historia que una paciente que sufría de hidropesía por trastornos cardíacos prueba una receta basada en una antigua receta familiar que la contenía. Al observar el excelente resultado del brebaje, decide comunicárselo a su médico de cabecera, el Dr. William Witherin quien hasta ese momento había fracasado contínuamente con los tratamientos convencionales. Comienza él mismo a recomendar esta planta y en el año 1785 publica un libro titulado *Account of the Foxglobe and Some of his Medical Uses,* en el cual relata 200 casos de hidropesía asociados a insuficiencia cardíaca. Asimismo, revela las partes de la planta que contienen mayor cantidad de principio activo, época de recolección y dosis óptima (muy cercana a la dosis tóxica).
A inicios del siglo XIX, un joven aprendiz de farmacia en Alemania llamado Friedrich Serturner aisla del opio una sustancia a la que denominó: *morfina* (en honor Morfeo, dios de los sueños). A posteriori, en 1819 se aisla la *atropina* y la *hioscina* de la belladona; en 1820 se obtiene la *quinina* de la corteza de la quina; en 1827 la *salicilina* de la *ulmaria;* en 1829 la *emetina* de la ipecacuana y en 1860 la *cocaína* de las hojas de la coca. Finalmente en 1828, Friedrich Wohler produce la síntesis de la *urea* a partir de una sustancia inorgánica (el *cianato de amonio*), dando comienzo así a una nueva etapa de la medicina, en la cual por primera vez se prescinde de la obtención de un compuesto proveniente de un vegetal.

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Corpus Ed. Santa Fe, Argentina.
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F. (1992): *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales.* Editorial Fin de Siglo, Uruguay.
- Alzugaray D.: *Saude do Lar.* (1996). Editora Três Limitada, Sâo Paulo, Brasil.
- Calbet Camarasa J. M y Escudé Aixelá M. (1993): *El escándalo de la Talidomida.* La medicina después de la 2a. Guerra Mundial. Cap. 8º, pp. 166. Historia de la Medicina. Editorial Blume.
- Crow W. (1990). *Las propiedades ocultas de las plantas*. Edit. Lidium.
- De la Torre Díaz J. (1982) Nuevos Horizontes. *Rev. Historia*. 7 (80): 38-45.
- Henningsen G. (1982). El Mayor Proceso de la Historia (Navarra 1609-1614). *Historia.* 7 (80): 46-54.
- Huxley J. (1967). *Ensayos de un Biólogo*. Edit. Sudamericana.
- Largo R. y Ruíz de Solá F. (1992). *Hierbas Curativas.* Editorial Libsa. Madrid.
- Largo R. (1986). Historia de la Fitoterapia. *Rev. Medicina Holística*. 1 (3): 46 -49.
- Lipp F. (1996). *Herbalism: Living Wisdom.* Macmillan & Duncan B. Publishers, London.
- López Piñero J. (1985). *La Medicina en le Historia*. Temas Clave. Aula Abierta Salvat.
- Ody P. (1995). *Pasado y Presente de las Plantas Medicinales.* Las Plantas Medicinales. J. Vergara Edit. S.A.
- Palomar J. (1995) El Ránking de los Remedios. *Revista La Nación*. N° 1379: 76-83.
- Peters G. (1987). *Santé, medicaments et développement.* Fondatiion Liberté sans Frontières. France.
- Piulats O. (1995) Los Orígenes de la Medicina Natural. *Rev. Cuerpo Mente*. Pp. 29-33. Editorial Integral.
- Plantas Medicinales (1993). Nota Editorial. *JANO.* 45 (1060): 11.
- Polunin M. and Robbins C. (1993). Pasado y Presente de los Métodos de Medicina. *La Farmacia Natural.* Edit. La Isla, Buenos Aires.
- Ratera E. y Ratera M. (1980): *Plantas de la Flora Argentina empleadas en Medicina Popular.* Editorial Hemisferio Sur. Buenos Aires.
- Roersch C. (1993). *Práctica y Teoría en el Sector Salud.* Conferencia plenaria realizada en el II° Seminario Latinoamericano sobre la Teoría y Práctica en la Aplicación de la Medicina Tradicional en Sistemas Formales de Salud. Rep. Dominicana.
- Schjelderup V. (1984) *La Nueva Vieja Medicina.* Edit. Teorema.
- Un Médico dentro de la Mente (1992). *Las Medicinas Mágicas.* Biblioteca Time-Life Books. Conozca Más. Capít. IV 5: 84-85.
- Wendelberger E (1981). *Pequeña guía de las plantas medicinales.* Ediciones Omega.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA FITOTERAPIA EN LATINOAMÉRICA

El desarrollo de la fitoterapia en el centro y sur de nuestro continente está muy relacionada con la actividad desarrollada en las distintas etnias por las figuras de chamanes y curadores. Si hacemos un correlato cronológico, es menester mencionar que de acuerdo a los vestigios esqueléticos y fósiles hallados en América, se calcula que la llegada del *homo sapiens* a estas latitudes se remonta a unos 20.000 o 30.000 años de antigüedad. La teoría migratoria a través del estrecho de Behring por parte de nómades asiáticos es la más sostenida hasta el momento, los cuales realizaron un primer asentamiento en las praderas norteamericanas dando origen a la cultura *Sandia* considerada la más antigua de América.
Supuestamente, cada una de las razas emigrantes empujaría a las anteriores, originándose de ese modo la dispersión hacia el sur, pasando por México, Centroamérica y el istmo de Panamá. A la altura de Colombia se habrían bifurcado, continuando unas tribus por la región andina hacia el cono sur, y otras por la llanura del Orinoco rumbo al actual Brasil.
En la República Argentina, se consideran representantes de estas corrientes inmigratorias a los *huárpidos* y los *patagónicos,* con una antigüedad cercana alos 10.000 años. La última corriente migratoria correspondió a la era neolítica, con navegantes provenientes de Asia que ocuparon las zonas de Melanesia, Indonesia, Polinesia e Isla de Pascua. Restos de estas culturas fueron hallados en Panamá y Colombia, puntos donde al parecer se mezclaron con poblaciones ya existentes, tomando así diferentes rumbos hacia el norte o el sur y conformando nuevas tribus que se conocieron con los nombres de *Arauac, Caribes y Tupí-guaraní.* Estos últimos ocuparon las regiones norte y litoral de nuestro pais.
De las primitivas inmigraciones asiáticas fueron surgiendo importantes focos de civilización los que practicaron un arte muy similar al de Egipto o la India y una ciencia muy evolucionada capaz de trepanar cráneos o imaginar el cero como símbolo de la nada. Se trataba de civilizaciones de tipo esclavista que, a medida que iban anexando pueblos, fueron imponiendo sus costumbres y creencias. Entre estas existía la plena convicción de relacionar la enfermedad con espíritus y rituales esotéricos.
Llama la atención que existe plena coincidencia del concepto mágico-religioso de la salud y la enfermedad entre todos los pueblos primitivos, aun aquellos que por su lejanía jamás estuvieron conectados entre sí. Existía en todos ellos la creencia de un poder sobrenatural muy diferente al de toda otra fuerza material conocida. A esa extraña fuerza se la conoció con el nombre de *mana*.
En la religión *melanesia* se tiene la creencia de que existe en el mundo un poder sobrenatural que pertenece al mundo de lo invisible, y su culto es la puesta en práctica de los medios que pueden hacer obrar ese poder en su beneficio. Sería el hechicero quien está virtualmente "cargado de mana" y obrar en consecuencia. Por lo general, los hechiceros incorporan la palabra *mana* a su nombre. De ahí tenemos nombres como *peimana, gismana, etc.* En Africa, el *mana* se conoce como *hasina,* en América del Norte (territorio Sioux) se le dio el nombre de *wakan,* en Australia *churinga*, etc. De la creencia del *mana*, tanto en India como extremo Oriente, se llega a la idea de Dios. Para el sociólogo A. Van Genep la creencia del *mana* está íntimamente ligado al concepto moderno de energía. Nos refiere el autor:
" *El hombre primitivo piensa que hay una fuerza misteriosa oculta que está en todas partes, que penetra todo, que hace germinar las plantas, que las hace madurar y cargarse de frutos, que hace desarrollar embriones animales, rige los movimientos del sol y hace crecer a los niños. Esa extraña fuerza es el mana.*"

Chamanismo

A medida que el hombre fue evolucionando, comienza a interpretar sus sueños como mensajes divinos, o por otra parte, a entrar en estados de "trance" luego de conocer las primeras plantas alucinógenas. Es así que nuestros primitivos habitantes americanos heredaron el ***chamanismo***, costumbre muy adentrada en los pueblos de Siberia y Asia Central. Estos curadores existen aún en nuestros días y conservan muchos rituales milenarios, siendo para los etnólogos de sumo interés el conocer su arte y costumbres. Fíjese el lector que hablamos de *curadores* y no de *curanderos*, ya que este último término suele estar ligado a personas poco escrupulosas que lucran con la salud y generalmente no pertenecen a etnias indígenas.
La palabra *chaman* deriva del vocablo tunguso-manchuriano *"saman"* que significa : conocer. Precisamente, su arte del conocimiento (referido a clarividencia, precognición y conocimiento de las hierbas y animales) los distinguía del resto. Los antecedentes del chamanismo datan de por lo menos 20.000 años de antigüedad, y se evidencian a través de hallazgos arqueológicos como los efectuados en Polinesia, Japón, China septentrional, Sudamérica, Centroamérica, Africa, Australia y Pacífico sur.

Para el *chaman*, toda dolencia se origina en una amplia variedad de causas: la violación de un tabú, la enemistad de un dios, la posesión del paciente por fuerzas hostiles, etc. Es por ello que el chaman debe investigar la causa que aqueja al paciente, y en tal sentido realiza "viajes" en estados de trance o alucinatorios que permita encontrar al espíritu que guíe o intermedie la curación.
En general, el acto chamánico se realiza de noche, junto a un río, cueva o en la cima de una montaña. El enfermo es parte del acto, al igual que algunos integrantes de la tribu los que acompañarán con sus danzas y bailes el acto de curación. El fuego y la luna dan la luz necesaria y son parte ineludible del escenario montado. El *chaman* suele disfrazarse con vestidos muy llamativos y de vivos colores, siendo inseparables acompañantes: un espejo, un tambor y en ocasiones un sonajero.



Foto de un chamán norteamericano

Para la psicología, el hecho de que el *chamán* acepte tratar al enfermo sumado al aura de omnipotencia que transmite su presencia, ya crea en éste la expectativa de la curación. El paciente ya no se siente solo en la lucha contra los *poderes maléficos* que le han invadido. El rito chamánico finaliza por lo general, con un plan terapéutico: masajes, hierbas, prescripciones dietéticas o ayunos y amuletos que debería llevar el paciente durante el período de curación: un collar de cuentas, una imagen en madera o arcilla o una cuerda anudada.

El chaman era el producto de la "elección de los dioses". También podía heredar de un ancestro esas facultades o haber recibido señales "divinas"desde el cielo (rayos por ejemplo). Sin embargo, debían reunir ciertas pautas que los hiciera distintos al resto. Por ejemplo, quienes habían sufrido algún transtorno mental importante (epilépticos, esquizofrénicos) podían llegar a ser chamanes. Aunque en general eran hombres, las mujeres también podían ser elegidas.
Entre los araucanos, tenían preponderancia los homosexuales pasivos quienes incluso se vestían de mujer en las ceremonias. Con el tiempo, fueron reemplazados por las mujeres. a las que se conoce con el nombre de "*machi*". Respecto a la personalidad del chaman nos dice Armando Pérez de Nucci: *"...Generalmente es vivaz, despierto, intuitivo y ágil para ubicarse rápidamente en la situación psicológica del enfermo; y con pocas preguntas llega a hacer un diagnóstico, aprovechando el perfil de quien ha concurrido a su consulta"*. Por supuesto no podían estar ausentes elementos de la naturaleza a los que consideraban *sagrado* , por ejemplo piedras ó el caso del árbol del *canelo.* Las piedras siempre estuvieron asociadas al poder divino, ya que forman parte del contexto natural en el cual vive el hombre. De ahí que los altares siempre estaban puestos encima de piedras.
Los elegidos aprendían durante años al lado de su maestro tanto las técnicas mágicas, como los procedimientos quirúrgicos y la utilización de las plantas medicinales. El ámbito de aprendizaje era por lo general nocturno, ya que constituía el escenario ideal para lograr concentración, quietud y contacto con otras almas. De ahí que muchos actos curativos fuesen realizados de noche.
El concepto de *magia* debe entenderse dentro del contexto de la relación del hombre (microcosmos) con el universo (macrocosmos), definiéndose como *“ la capacidad para trabajar con las fuerzas del universo y producir los efectos deseados a voluntad mediante hechizos, encantamientos o ciertos rituales”.*
Respecto a este punto, señalaba Freud que la eficacia de la magia partía del supuesto de la superioridad de los hechiceros, de su convicción del conocimiento que tenían y de su confianza ilimitada en el poder suprahumano del cual estaban poseídos, siendo la omnipotencia un constituyente permanente asimilable a una neurosis compulsiva o una paranoia.
Como ingrediente del arte chamánico figuran los denominados *"fetiches"*, especie de estatuillas o esculturas que acompañaban el ritual de curación. La palabra fetiche proviene del francés *fétiche* y ésta del latín, *facticius*, cuyo significado es encanto o sortilegio. En realidad, el fetiche debería sus "*dotes mágicas o curadoras"* a las *fuerzas* que lo habitan y que provendrían de la naturaleza, siendo el chaman el *conductor* de esas fuerzas.
Al respecto dice Javier Lentini *"... todos estos objetos transmiten un sentido de dominio o de comunión con acontecimientos imprevisibles y poderes invisibles y misteriosos. Imponen significados y valores humanos a un mundo diferente, un mundo que por sí mismo carece de significados o valores asequibles a la inteligencia humana."*
Para los historiadores Magrasi y Radovich uno de los hechos más importantes en el éxito de estos curadores se basa en el mantenimiento de una relación personalizada con el paciente manteniendo la identidad social y lingüística que los une y adoptando una actitud paternalista y solidaria.
En una misma línea de pensamiento refiere Margaret Loock *"... cuando a un médico occidental se le pregunta acerca de las causas de las enfermedades, hablará sobre las bacterias o los desórdenes fisiológicos; un chaman, en cambio, probablemente mencionará la competencia, los celos, la avaricia, las brujas, los maleficios, los malos actos de un miembro de la familia del paciente o algún otro aspecto en el cual el paciente o sus parientes hayan fallado en mantener el orden moral..."*.

Al respecto, decía el ex director adjunto de la Organización Mundial de la Salud T. Lambó:*"... los médicos brujos o curanderos tradicionales no son menos útiles que los psiquiatras y psicoterapeutas de los países occidentales. A pesar de la civilización tecnológica, los hombres necesitan participar en ritos, cualesquiera sea el culto al que pertenecen"*. Asimismo, el famoso Dr. Albert Schweitzer refería *" ... los éxitos profesionales de los curanderos son tan importantes como los del resto de los médicos..."* a lo cual agregó: *"...cada paciente lleva dentro de sí a su propio médico quien con su sabiduría viene a salvarnos. Todos debemos dar una oportunidad al médico que se halla en nuestro interior..."*.

La Medicina Primitiva en México y Perú

Cada pueblo indígena tenía su propia explicación del concepto de enfermedad. Por ejemplo los *mayas* creían que todas las enfermedades se debían a la combinación de dos factores: la provocación de un hechizo y su llegada al enfermo a través de los vientos (en una clara interpretación de la unión entre el componente mágico y la naturaleza). El curandero *maya* era conocido como *ah man.* Cuando visitaba un enfermo llevaba consigo un atado de fetiches, entre los que destacaba el dios Ixchel, y lo colocaba junto a la cabecera del enfermo. En el atado llevaba además una quijada de tapir, trozos de cola de manatí y hierbas medicinales. Su ceremonial continuaba con esparcir incienso en la habitación y por último sacaba de su atado una serie de piedras que arrojaba al suelo, y de acuerdo a la disposición en que caían, sabría la suerte que correría el paciente. Obsérvese que este ritual es muy similar al de otras culturas tan distantes como la de los *zulúes* africanos.

Cuando ocurre la llegada de los españoles, los *mayas* creían aconsejable sacrificar a algunas jóvenes, para que sus dioses expulsaran al hombre blanco. Para ello, la víctima era arrojada a un *cenote* (especie de río subterráneo en la abertura de una montaña donde antiguamente se proveian de agua y en torno al cual erigían sus ciudades).



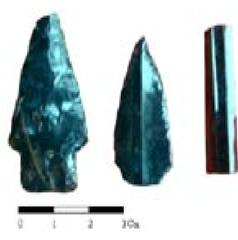
Cenote Maya

En cambio para los *aztecas,* la enfermedad era provocado por "alguien" más que por "algo". Ese "alguien" era una persona que buscaba el mal del paciente y la enfermedad aparecía por la supuesta "introducción" de una piedra o un dardo dentro del cuerpo del enfermo sin que este se diera cuenta (la teoría del "cuerpo extraño" común a casi todas las etnias nativas).

A tal fin, debía el curandero (denominado *tícitl*) "sacar" la piedra del cuerpo, lo cual se realizaba a través de masajes y oraciones. Una vez hallada la piedra, suministraba la medicina que sacaba de una bolsa llena de plantas medicinales. Llevaba consigo hojas con los dibujos de las mismas (una especie de vademecum. La planta elegida era desmenuzada en polvo y soplada hacia la nariz del enfermo quien debía inhalar en ese momento; o en otros casos era dada en infusión).

Creían que el viento traía la fiebre, la noche la ceguera y la lluvia las llagas o úlceras en los pies. Para los aztecas la muerte era algo antisocial, negativo para el clan familiar. Temían que el alma del difunto pasara a formar parte de las fuerzas ocultas o poderes invisibles ligados al mal. Antes de morir, el enfermo debía confesar sus males o pecados: para ello el curandero soplaba humo de tabaco sobre la cara del paciente. En caso de confesar (por ejemplo si en vida no había honrado a los dioses) su alma se salvaría. En las ciudades aztecas eran comunes los jardines botánicos, lo cual fue copiado luego por los europeos. Entre las plantas que cultivaban en estos jardines figuran el *"agave", "jalapa", "papaya", "ulli", "liquidambar",* etc. Dentro del contexto medicinal de la *medicina incaica*, las enfermedades eran provocadas por una fuerza oculta introducida en el organismo debido a la cólera de un dios, o por los maleficios proferidos por guerreros enemigos. Entre las plantas medicinales más usadas figuran la *"coca", "guayabo", "maíz", "pinco-pinco", "piñón", "quina", "ratania", etc.*





El alto grado de perfeccionamiento quirúrgico logrado por los *incas* se pudo apreciar a través de los restos de más de 10.000 cráneos trepanados, hallados en excavaciones arqueológicas, en muchos de los cuales se pudo constatar la supervivencia del enfermo al poder identificarse el tejido de granulación periorificial. Entre los restos arqueológicos se pudieron identificar también puntas de flecha de *obsidiana,* las que acondicionaban para realizar la trepanación; navajas de *tumi* (un metal similar al bronce), escalpelos, pinzas y agujas de sutura.

Las creencias mágicas - religiosas

Otro concepto importante dentro de este contexto es el de las prohibiciones mágico-religiosas, conocida como *tabú.* Esta palabra de origen polinésico hace hincapié en la presencia de una fuerza mágica inherente a ciertos espíritus o personas y que es capaz de trasmitirse en todas las direcciones por medio de objetos inanimados. Es común en grupos nativos del norte de Argentina y Bolivia la tradición del "*aicar",* una especie de prohibición terminante a toda mujer encinta a participar en velatorios, visitar cementerios o *antigales* (restos arqueológicos donde subyacen "espíritus" de antepasados). En caso de no cumplir con este precepto, las consecuencias las padecerá el niño que lleva en su útero, el cual nacerá con deformaciones, retrasos mentales, o quizás muerto. Por lo general, el niño que nace "aicado" debido a la ruptura del tabú por parte de su madre, es penetrado por un espíritu denominado "Sajra" que inadvertidamente le introduce un hueso (teoría del cuerpo extraño) en su interior.

El chamanismo en los grupos poblaciones de Argentina y países limítrofes

Dentro del ámbito correspondiente al actual territorio argentino, hay evidencias de prácticas chamánicas en los indios *guaraníes, matacos, charrúas, diaguitas-calchaquíes, lules, makás, vilelas, guaikurúes (tobas, mocovíes y abipones), caingang, puelches, onas y yaghanes.* También es importante destacar la influencia directa de los *incas* en el noroeste argentino. Hacia 1480, cuando éstos llegan a la región, establecen una serie de pactos y alianzas con los nativos de la zona del "Tucma", ubicada al sur de la actual provincia de Tucumán, a efectos de establecer una ruta cultural conocida como "*el camino del inca".* Por ello no es casualidad que los españoles encontraron en ese territorio los núcleos poblacionales más desarrollados, en clara alusión a la influencia incaica. Sin embargo, el aniquilamiento de la cultura incaica en manos españolas, interrumpió esta vía cultural. Al quedar aislada por su lejanía del epicentro peruano, la población nativa del noroeste argentino pudo desarrollar sistemas autóctonos de diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

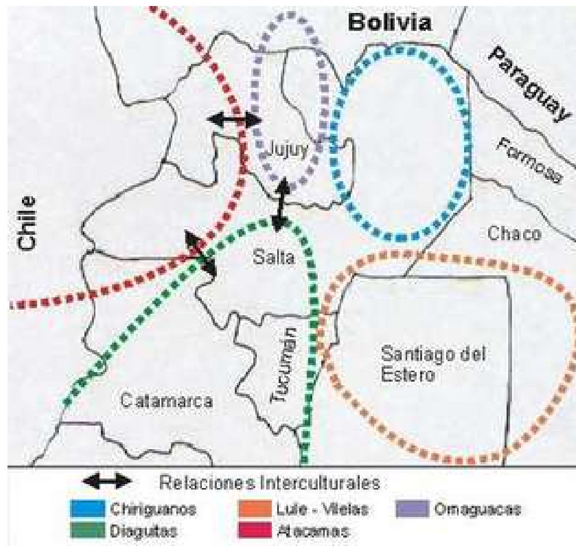
De esta manera, los grupos nativos del noroeste argentino adoptaron interpretaciones diagnósticas tales como *la concepción del cuerpo extraño, la teoría de emanación o efluvios, la pérdida del ánimo, la ruptura de tabúes, el mal de ojo, etc.* Dentro de la concepción del "cuerpo extraño", forman parte elementos diversos tales como piedras, troncos, rayos, huesos, etc. En su génesis intervendría la voluntad de alguien que quiere proferir un daño a su semejante. Únicamente el *chaman* podrá contrarrestar este conjuro.

La "teoría de la emanación" se refiere a diversos efluvios, en general vientos que ronronean los cerros al anochecer, y que son responsables de desgracias. Es común en los nativos indicar que no acudan a determinados sitios ya que allí hay "mal aire". En lo que respecta a la teoría de la "pérdida del ánimo", la misma está referida al deterior de la fuerza vital del individuo, determinada por "susto", "embrujamiento", "mal despertar", etc. De esta manera, las fuertes impresiones harían salir el alma del cuerpo (*desánimo*). Por lo general, son los niños quienes más frecuentemente padecen de "susto", el cual se caracteriza por crisis de llanto, astenia general, náuseas, vómitos o diarreas, rechazo a la leche, cefalea, hundimiento del apéndice xifoides (lo que denominan "caída de la paletilla"), etc.

En cuanto al "mal de ojo", se trataría de una concepción de origen oriental, aprendida por los españoles de los árabes y adaptada al folclore local. Es importante señalar que esta misma concepción de enfermedad existe también en nativos pertenecientes a zonas tan lejanas como Africa, Asia y Europa. Se trata de un padecimiento sufrido en su mayoría por niños, determinado por la mirada penetrante de una persona. Se observa en los niños atacados una abertura o persistencia de las fontanelas, llanto, y rigidez de nuca, lo cual lo hace confundible con un cuadro meníngeo. La curación es a través de untar la frente del chiquillo con aceite y agua, para luego hacer la señal de la cruz y rezar el credo durante tres días. Para reforzar la curación se atan elementos de color rojo, ya sean pulseras, vinchas o gorros sobre la frente del afectado, o en su mismo lecho.

Llama la atención que el color rojo está asociado a la idea de curación por parte de muchas culturas. Los chinos aseguran "espantar los espíritus con ese color". Los japoneses lo utilizaban para curar la viruela. Los médicos de la corte inglesa habían curado al hijo del rey Eduardo con envolturas de color rojo. En el Hospital de Charité de Paris se colocaban gorros rojos a quienes padecían de insomnio. En las campiñas francesas, las madres solían atar cintas rojas en los cuellos de sus niños, para evitar las enfermedades de la garganta. En nuestros nativos, el rojo es una constante en la confección de ponchos, mantas o en la elaboración de cerámicas. Lo utilizan además, para tratar cefaleas, colocando un gorro de ese color sobre la cabeza del enfermo. Por ello no llama la atención que se elijan cintas rojas en aquellos que están realizando campañas de lucha contra el SIDA.

La antigüedad del hombre en el noroeste argentino se estima en 30.000 años, lo cual se basa en restos de fogones y utensilios de piedra que datan de esa fecha. Hacia mediados del siglo XVI se calcula que la población en esta región orillaba los 215.000 habitantes.



De acuerdo con estudios étnicos poblacionales, se identificaron en el noroeste argentino, varios grupos: *atacamas, omaguacas, ocloyas, diaguitas-calchaquíes, huarpes, chiriguanos, lules y tonocotés.* Sin lugar a dudas, la población *diaguita-calchaquí* fue la que mayor evolución tuvo respecto a cualquier otro grupo nativo. Habitaron las provincias de Jujuy (sur), Salta (centro), mitad de San Juan, mitad oeste de Tucumán, Catamarca y La Rioja. Poseían gran estatura, se alimentaban de maíz, porotos, zapallos y frutas silvestres. Del guanaco, la llama y la vicuña obtenían carne, cuero y lana. Dentro de las prácticas chamánicas que profesaban, era importante la *imposición de manos.* A tal fin posaban sus manos sobre las zonas enfermas y hacían la señal de la cruz (adoptado de las prácticas europeas) para poder expulsar los espíritus responsables del mal.
Practicaron la antropofagia como metodología ritual: la víctima al ser ingerida transfería sus virtudes dentro del cuerpo. También paracticaban la *opoterapia*, que consistía en la ingesta de vísceras animales que reforzaban, dentro de su creencia, los órganos que estaban funcionando incorrectamente dentro de sus cuerpos. Por ejemplo comían el riñón del guanaco si existía un trastorno urinario. Para tratar el reumatismo preconizaron el uso de la *ortiga* junto al de *hormigas,* a efectos de obtener una urticación en la zona dolorida que mitigara el dolor. En cuanto a otras prácticas, existía el ceremonial del rejuvenecimiento para lo cual colocaban objetos pertenecientes a la persona que se quería rejuvenecer junto al tronco de una planta. De esta manera la suerte de la planta quedaba ligada a la suerte de la persona.
Sin embargo no todo era superstición y simbolismo en los indios sudamericanos. La observación y el método intuitivo se conjugaban al momento de elegir el tratamiento adecuado. El mismo Hernán Cortéz, en el año 1522, solicita a la corte de España que no envíen más médicos al nuevo mundo, ya que con los naturales del lugar era suficiente (luego de haber sido curado de una infección por los médicos aztecas). Lo mismo ocurrió con Pedro de Mendoza, quien padecía sífilis y fue tratado por el cacique Boiapen, quien le indicó infusiones con flores y corteza de *zarzamora* (a diferencia del simple "cambio de aire" que le habían recomendado los médicos españoles).
Cabe destacar lo acontecido con la llegada del conquistador Diego Rojas al territorio del noroeste argentino. Allí fue recibido por el curaca Canamico quien acude al encuentro llevado en andas por dos nativos ya que le habían amputado una pierna hacía tiempo, lo cual evidencia los conocimientos de cirugía que poseían.

Con el correr del tiempo las relaciones entre españoles e indígenas se deterioró generándose algunas batallas territoriales. En una de ellas es herido con una flecha en el muslo Diego Rojas. La herida era leve, y Rojas decide no recibir curaciones. Al trascurrir los días, el conquistador comienza a sentir fuertes dolores generalizados, fiebre, decaimiento general y un cuadro neurológico que termina acabando con su vida. De esta manera se dieron cuenta los españoles que la flecha estaba envenenada desconociendo cual era la sustancia empleada. Las sucesivas batallas que acontecieron, generaron nuevas bajas entre las huestes españolas, generándose desconcierto y pánico entre los soldados, al punto de querer abandonar el sitio.



Dibujo de L. Saravia "Encuentro Rojas - Canamico"

A sabiendas de la situación, los caciques dan órdenes a sus dirigidos de dejarse matar antes que revelar cual era el veneno. Fue así que la posición española se debilitó en el lugar y antes de abandonarlo decidieron tejer un ardid. Lograron obtener una flecha sin veneno y se la clavaron a un indio que estaba prisionero. Esa misma noche, en un "descuido" permitieron que el nativo pudiera escapar. Sigilosamente fue perseguido sin que aquel se diera cuenta. Al llegar a la vera de un río, observan que el indio recoge un puñado de hierbas que machaca para obtener el zumo del cual procede a ingerir raudamente a la vez que coloca unas cuantas sobre el lugar donde le habían clavado la flecha. De esta manera, los españoles encontraron el famoso antídoto: la planta era la *contrayerba (Dorstenia brasiliensis* L.) y por fortuna para ellos pudieron triunfar en las siguientes batallas



Culto de la Pachamama en Jujuy

Los grupos nativos del noroeste argentino creían en que los hechos más importantes que hacen a la vida humana (nacimiento, iniciación sexual, muerte, etc) debían estar vinculados a fuerzas provenientes de la naturaleza y a fuerzas celestiales que regían el mundo de la salud y la enfermedad. De aquí que surgieran los cultos a la *Pachamama,* una deidad *aymará* femenina que representa a la "madre tierra" ya que de ella dependerán las cosechas y la provisión de plantas medicinales. Por tal motivo son comunes las ofrendas, basadas en alimentos, hierbas, fetos o sangre de guanaco (lo que se conoce como "corpachada" o alimento para la tierra), en especies de templetes fabricados con montículos de piedra, denominados *apachetas*.

Otras deidades importantes desde el punto de vista ritual eran *Yastay* y *Coquena,* dioses protectores de las aves y animales terrestres, como el guanaco, llama o vicuñas. *Pujllay* es el dios del carnaval, del cual depende la alegría de esas fiestas. Al terminar las celebraciones, se arrojan frutas a su tumba para rogar que el año sea propicio. El *Zapam-Zucum* es una deidad protectora de los niños, a los cuales protege en caso de extravíos o ataque de animales.

Respecto a otros grupos nativos, un hecho que llama la atención pertenece al legado de la cultura guaraní, entre los que se encuentran *tobas, mocobíes, abipones, pilajaes, matacos,* y *charrúas*. Tuvieron una cultura de tipo neolítico, cosechaban mandioca, zapallo. batata y maíz. Los *guaikurúes* por ejemplo, comían langostas y eran grandes consumidores de miel. Conservaban los productos de la pesca a través del ahumado. Eran de familia monogámica, aunque los jefes era polígamos. Creían en un ser supremo creador del mundo al cual adoraban.

Los *matacos* comprendían una familia lingüistica integrada además por *mataguayos, chorotes* y *chulupíes* que ocupaban gran parte del Chaco actual. Creían en un ser supremo y en espíritus derivados de los fenómenos climáticos: lluvia, crecientes, etc. Se pintaban con pigmentos extraídos sobretodo de la planta del *urucum (Bixa orellana)* tanto para sus ceremonias como para protegerse de los insectos. Practicaban la antropofagia con sentido ritual (lo que los diferencia de los caníbales). Comían sus alimentos bien cocidos y prescindían de las frutas demasiado verdes o demasiado maduras. No bebían mientras comían y se aseaban antes de cada comida. En las horas libres degustaban *la yerba mate y el guaraná.* A los enfermos le daban agua como único alimento. Eran vegetarianos, y solo comían carne proveniente de pescados.

Sin embargo, existían modalidades "tramposas" en el arte de curar de algunos chamanes guaraníes. Varias citas señalan como una de las modalidades de curación el hecho de succionar la sangre del enfermo sobre la parte dolorida y, luego de unos cuantos minutos, escupían algún gusano o piedra que previamente había sabido esconder en su boca. El acto seguía con la abstinencia o ayuno a determinadas comidas, lo cual era obligatorio también para sus parientes más cercanos. En caso de morir el paciente, la culpa se achacaba a este incumplimiento.

Pero los principios cabales de este pueblo se puede resumir en siete conceptos básicos, tal como relató el Dr. Moises Santiago Bertoni, antropólogo suizo que residió hasta su muerte en Paraguay y que dedicó su vida al estudio de las poblaciones indígenas y selváticas de ese país:

1) Existencia de un Dios Supremo único (como la doctrina cristiana).
2) Dios es un puro espíritu siempre invisible (tal como figura en escritos egipcios).
3) Dios es la causa de todo, tanto lo malo como lo bueno.
4) Hay semidioses que carecen del poder creador, pero tienen poder sobrenatural.
5) El alma es inmortal (doctrina cristiana)
6) El espíritu de los difuntos permanece por un tiempo en su anterior morada, durante la cual tiene las mismas necesidades que en esta vida, manteniendo gran poder sobre los vivos (doctrina egipcia).
7) Cada ser viviente está bajo el amparo de un genio protector especial.(doctrina china y etrusca).

Entre las plantas medicinales más empleadas por los guaraníes figuran el *"ambay", "canelo", "palopichi", "romaza",* etc. Consecuentes con la práctica del chamanismo, los indios *maká* (habitantes de la región antigua del Chaco y Paraguay), han dado aportes al conocimiento del uso práctico de algunas plantas medicinales. Ejemplos lo constituyen el *maytenus, la cassia, la begonia, etc.* También utilizaron elementos de origen animal: el pene triturado de los monos coatí mezclado con agua o colocado junto a la yerba mate como afrodisíacos;

los huevos de la serpiente *ampullaria* contra quemaduras; los cuernos pulveriazados de los venados mezclados con agua, serían útiles para la expulsión de la placente en las parturientas, etc. Otra cultura indígena que dio muestras de su conocimiento de las plantas medicinales es la *mapuche,* en territorio argentino. Utilizaron en su gran mayoría plantas provenientes de la Cordillera de los Andes, ya sea en forma de infusiones, cataplasmas o preparados florales. Previo al uso de algun preparado, realizaban un ritual para alejar a los malos espíritus en base a un arbusto de fuerte olor llamado *quelenlahuen.*



Reunión de Mapuches



Indígenas Onas

Dentro del arsenal fitoterápico que empleaban figuran plantas como la *ortiga* (en padecimientos de tipo digestivo y transtornos catarrales), el *diente de león (*como depurativo general), y el *llantén menor* (como tonificante general, en especial para los niños). Estas plantas solían mezclarse con agua de mananatial y piedras de montaña (a las que denominaban *lahuenca* y *hueñatu*, respectivamente). Respecto a los indios *onas* de Tierra del Fuego (en 1995 falleció el último sobreviviente) podemos decir que conocían muchas especies vegetales aunque utilizaban pocas, la mayoría dentro del rubro alimenticio. Los hongos, en especial los del género *Cyttaria,* constituían una importante fuente nutricia. Según sus creencias, alegaban que el consumo masivo de hongos podía deformarles el cuerpo.

La carne y el cuero de guanaco eran la base de su alimentación, vestimenta y vivienda, por lo cual se destacaban en la caza del mismo. Su lengua era el *shelknam chá(n)* cuyo significado era *shelknam= ona* y *chá(n)= palabra.* Entre las pocas plantas medicinales que utilizaban figuran *Drymis winterii (caspa), Calvatia lilacina (catarros bronquiales), Ribes magellanica (dolores estomacales), Acaena ovalifolia (cicatrización de heridas), Myzodendron punctulatum (dolores musculares), etc.*

Fuera del territorio argentino, una etnia que se destacó por sus conocimientos herbarios es la Kallawaya de Bolivia, quienes mucho antes de la llegada de los españoles ya ejercían la medicina. Con el nombre de Kallawayas se ha designado históricamente a todo aquel nativo boliviano dedicado al arte de curar. Se les llama también *"kamilis", "jampiris"* o simplemente *"doctores viajeros".* La palabra Kallawaya proviene de los fonemas aymarás: *Kolla* = medicamento, y *Waya* = llevar al hombro; dando lugar así a la particular manera con las que cargaban sus medicinas.

Utilizaban no solo la farmacopea vegetal, sino la mineral y animal. Sólo los hombres estaban iniciados en esta práctica, trasmitiendo sus conocimientos de generación en generación. Una vez que el iniciado había heredado los conocimiento paternos, debía rendir examen ante el consejo de su pueblo, quienes finalmente lo admitían o rechazaban. Para ellos la superstición, la magia, o los malos espíritus participaban del mecanismo etiológico de la enfermedad.

Según el historiador Enrique Oblitas Poblete, cuando los Incas conquistan el territorio de Kolasuyo (abundante en hierbas medicinales) encontraron a estos hombres expertos en medicina, astrología, magia, etc. Sin dudarlo, los llevaron al Cuzco para que se ocuparan de tratar a la casta noble. También aprendieron el uso anestésico de la hoja de *coca* la cual era utilizada en forma de aceite esencial por los incas en las trepanaciones craneales. De aquí se infiere que los principales conocimientos medicinales incaicos provienen de la intrusión de esta cultura.

Existen muchas referencias históricas en las que se admite que los Kallawayas hacían uso de antibióticos varios siglos antes de su descubrimiento, el cual lo obtenían del fermento del plátano verde o del maíz y lo usaban como pomada o ungüento en heridas e infecciones cutáneas. Fueron los Kallawayas quienes enseñaron a los españoles el uso de la *quina, genciana, ipecacuana,* el *bálsamo de Perú* y del *aceite de copaiba*, entre otras especies. El territorio donde se proveían de sus remedios era vasto: *el altiplano, Kolasuyo, la cordillera, Yungas, valles de Charazani, Sucre, Cochabamba y regiones tropicales selváticas.*

Para quienes estén interesados en conocer algo más de la cultura Kallawaya, Bolivia ha creado el Museo Kallawaya en el nacimiento del Lago Titicaca, frente al hotel Inca Utama. Alli tiene su consultorio un famoso médico Kallawaya, quien a pedido del cliente, orientará en el área de salud y futurología, mediante la utilización de hojas de *coca* y oraciones en idiomas aymará y quechua.

El descubrimiento de América: significado y consecuencias

La expedición de Cristóbal Colón de ninguna manera puede decirse que haya sido una aventura más, sino que en rigor de verdad existía una acuciante necesidad en Europa de encontrar una nueva ruta de especias ya que el monopolio estaba en manos de portugueses y el tránsito por Oriente era cada vez más arduo. Las especias asiáticas más importantes (*clavo de olor* y *nuez moscada*) estaban en la mira del navegante genovés en este emprendimiento. De ellas dependía en gran parte la conservación precaria de la carne obtenida de la muerte de animales por la rigurosidad climática de la zona del Mediterráneo en la época invernal. Sin embargo, no encontró dichas especias aunque en su reemplazo halló *maíz, pimientos, batatas, etc.*
El intercambio de plantas entre el Viejo y el Nuevo Mundo encontró en el tráfico de esclavos una vía de canalización comercial muy importante. Cultivos americanos como el *maíz* o la *yuca* fueron intercambiados por cultivos africanos, como el *frijol de carita,* los *ñames* o el *quimbombó.* También fue importante en la tarea de difusión interamericana (es decir desde las regiones tropicales hacia el resto del continente) la labor desarrollada por las misiones jesuíticas.
El desembarco de Colón en las zonas tropicales de Centroamérica y su contacto con los indios *caribes* (poseedores de una agricultura muy desarrollada) permite abordar el conocimiento de gran cantidad de vegetales hasta ese entonces desconocidos. En 1492 viajaron junto a Colón un físico, el maestre Alonso; un cirujano, el maestre Juan y un boticario, el maestre Diego. Con los restos de la Santa María, se construyó el Fuerte de la Natividad, en donde quedaron 39 de sus hombres, entre ellos el maestre cirujano Juan quien así se erigió en el primer médico europeo en habitar tierra americana.
Al retornar Colón en noviembre de 1493, encuentra arrasado el fuerte y muertos todos sus ocupantes. Es así que queda en esta oportunidad como médico don Diego Álvarez Chanca, a quien se le debe las primeras descripciones de la flora americana, en este caso, la correspondiente a las Antillas. Uno de los pioneros para el reconocimiento de la fauna y la flora americana fue sin dudas Gonzalo Fernández de Oviedo, quien había llegado a la zona de Panamá en 1514 en calidad de veedor de la explotación de minas y fundiciones. Las primeras muestras traidas de los viajes de Colón (entre ellas se mencionan el *cacao, caucho, ají, maní, frutas tropicales, hierbas medicinales, etc)* eran llevadas al puerto de Sevilla, ya que allí funcionaba la Casa de Contratación y de donde se distribuían posteriormente al continente africano y asiático.
Precisamente de ese puerto zarpa en el año 1519 Hernando de Magallanes, quien sería a la postre el primer navegante en dar la vuelta al mundo. Junto a él viajó el italiano Antonio de Pigafetta a quien le encomendaron el estudio de la flora y la fauna. El hecho de hallar oro en las nuevas tierras cambió el sentido científico de esta expedición, dejando así raleado el conocimiento de la flora autóctona. Debió pasar casi medio siglo para que España recuperase el entusiasmo por las plantas americanas (para ese entonces ya se conocían las bondades de la *zarzaparrilla, sasafrás, jalapa, coca, ipecacuana, quina, bálsamo de Tolú y Perú)* lo cual motivó que Felipe II enviase a su médico de cabecera, Francisco Hernández, en una expedición científica con el objeto de estudiar la flora americana desde Méjico hasta el sur del continente.
La expedición parte por primera vez en 1571, realizando luego siete expediciones más. De este modo, comienzan a crearse nuevas rutas comerciales, como la que unía Acapulco con Filipinas. La obra de Hernández "Historia Natural de Nueva España" fue conocida parcialmente ya que gran parte de ella se quemó durante un incendio en el monasterio de El Escorial. Tan solo pudo salvarse un resumen realizado por el napolitano Nardo Recchi, el cual fue publicado cien años más tarde. La importancia del mismo radicaba no solo en la interesante descripción botánica realizada (3.270 plantas en total, el doble de las conocidas en Europa), sino tambien en ser la primera en revelar los secretos de la medicina *azteca,* desconocida hasta entonces. En un apartado de su obra hace referencia al *Bálsamo de la Meca* el cual reza lo siguiente: "*... Si las Indias no se hubieran descubierto más que para procurarnos este licor maravilloso, bien compensado estarían los sinsabores de Colón y sus acompañantes...*". Muy interesantes resultan también los datos que aportó sobre el copal (*Bursera sp*): *“el humo de esta goma, así como el de la madera misma del árbol era empleado para quitar el dolor de cabeza y, en términos generales, aliviaba todas las enfermedades originadas por el frío y humedad”.*
Por su parte, el médico sevillano Nicolás de Monardes se interesó prontamente en las medicinas que llegaban del nuevo mundo, al punto de escribir una obra editada en Sevilla entre 1569 y 1574, donde hace mención de varias plantas autóctonas, entre ellas la del *tabaco, copal, ricino, contrayerba, zarzaparrilla, cebadilla, guayacán, saponaria, paico, jalapa* y *coca.* En 1592, el sacerdote Agustín de Farfán escribe un libro titulado *“Tratado Breve de Medicina”* el cual se constituye en un auténtico "best seller" para la época.

Cada vez era mayor el deslumbramiento proporcionado por las plantas medicinales encontradas en América. En sus "Comentarios Reales sobre el Perú" escrito entre 1609 y 1617, el Inca Garcilaso de la Vega hace el siguiente comentario sobre una hierba llamada *mateclu: "... A mi me dio noticia de ella un español, que me juró se había visto totalmente ciego de nubes en sus ojos y que en dos noches cobró la vista mediante la virtud de esta hierba...".*

Por otra parte, las nuevas rutas hicieron que en poco menos de 50 años, la flora americana alcanzara varias partes de Europa, África y Asia. La llegada de algunas especies a la zona del Mediterráneo (dominada comercialmente en ese entonces por los turcos), hizo que se les modificara el nombre a algunas plantas (por ejemplo, el maíz americano pasó a llamarse "trigo de Turquía"). Cuando comienzan a arribar navegantes provenientes de Portugal y Holanda al Nuevo Mundo, la propagación de especies cobra un importante incremento. Es así que el *tomate*, por tomar un ejemplo, siendo originario de Chile y Ecuador, tenía una total distribución mundial hacia el año 1600.

El tomate era llevado desde Perú a Italia. Y de aquí partían las embarcaciones que lo trasladaban al resto de Europa, Oceanías y Sudeste asiático. Cabe señalar que en Francia e Inglaterra, el tomate tenía un sentido ornamental y simbólico, siendo denominado "manzana del amor". Sin embargo el intercambio entre ambos mundos provocó el desastre demográfico en los indios americanos ya que ingresaron en América enfermedades hasta entonces desconocidas, traidas tanto por europeos como por africanos. La migración del hombre, en definitiva, es responsable del avance de las epidemias.



Tras el desembarco de los 1500 hombres y animales domésticos provenientes de los navíos de Cristobal Colón en la isla La Isabela (Rep. Dominicana), el 9 de diciembre de 1493, se inicia la primer epidemia de *Influenza* que, de acuerdo con palabras de historiadores "*había dado cuenta con las vidas de un número infinito de indios, siendo el reservorio y difusor del virus tanto el hombre europeo como los cerdos que traian".* Para entonces, la población de Santo Domingo era de 1.100.000 habitantes. Con el correr de los años, no sólo la *influenza* causaría desastres, también el hambre y la miseria. En 1506 la población se redujo a 350.000 habitantes, en 1510 a 16.000 y en 1517 sólo llegaban a 10.000 nativos. Entre 1558 y 1559 se desató una segunda epidemia de *influenza* que diezmó el resto de los territorios conquistados.

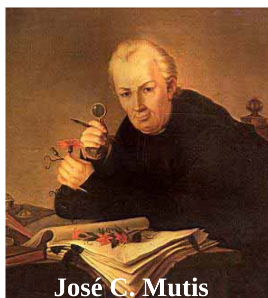
Cabe señalar que en 1557 se origina una epidemia de *influenza* en vastos territorios europeos por lo que es fácil deducir el origen de la misma en el nuevo mundo. Los indios Cakchiqueles de Guatemala daban cuenta de esta "enfermedad de sangre de las narices" que produjo gran mortandad entre sus miembros. Precisamente en ese mismo año, surgen epidemias de *viruela* en Lima y de *sarampión* en Quito. La primer epidemia de *viruela* ocurre entre los años 1518 y 1519 aparentemente proveniente de la región de Castilla en España. También se infectaron algunos españoles, pero ninguno de ellos había fallecido. En cambio, la población indígena de Santo Domingo quedó devastada al igual que otras tribus, como la *arawak* de las Antillas. De aquí, la influenza se extendió hasta México, a través de una expedición de socorro que se unió a Hernán Cortés.

En esta época, Hernán Cortés tenía muchas dificultades para conquistar México y la llegada del virus ocurre en el preciso momento en que los españoles son derrotados y expulsados de Tenochtitlán. Mientras se reponían del duro golpe, veían azorados como la *viruela* diezmaba la población azteca. Éstos, que no conocían esta enfermedad, la denominaron *Hueyzahuatl* cuyo significado era "gran lepra". A raíz de la muerte del hermano de Monctezuma (víctima de la *viruela*) y actual jefe de los aztecas, no pasó mucho tiempo hasta la rendición frente a los españoles.

Finalmente, el azote de la *viruela* llega hasta el imperio incaico, entre los años 1524 y 1526, constituyéndose así esta enfermedad como la más cruel para todos los nativos americanos. Entre 1530 y 1531 aparece una nueva enfermedad: el *sarampión*, abarcando un área que se extendía desde México hasta Perú. Los aztecas la denominaron *Tepitonzahuatl* o pequeña *lepra* y las víctimas principales en este caso fueron los niños. En menor medida, afectaron a los indígenas otras enfermedades como las *ricketsiosis y* el *tifus* . Ésta última afectó a Cristobal Colón en su estadía en La Isabela. El perfil epidemiológico de América se completó con el "aporte" de enfermedades transmisibles de origen africano: entre ellas la *malaria* y la *fiebre amarilla* .

¿ Pero qué significado le atribuían los nativos a la irrupción de estas enfermedades?.El carácter repentino y explosivo con el cual debutaban las mismas y la inexplicable muerte que sobrevenía tras ellas, marcaban un aire de sobrenaturalidad difícil de explicar. Ellos creían, y de esto dan cuenta todos los historiadores, que la enfermedad era el producto de un castigo divino: el nuevo Dios que traían los europeos se ensañaba contra sus creencias y pecados. Por ello no caían enfermos los europeos y sí ellos. Ni los ayunos, ni las abstinencias ni las ofrendas les salvaron.

La única solución sería adoptar la nueva religión. Una especie de "arreglo" no muy convincente para la idiosincracia del nativo. Mientras, tanto estrago determinó en los indígenas la búsqueda de productos herbarios para combatir tantas desgracias, entre los que se destaca la *quina.* Este aniquilamiento de los grupos nativos hizo preocupar a algunos sectores de la corona. Por ejemplo el duque de Palota escribía al rey de España en el año 1621 la alarmante situación que estaba ocurriendo en América, exortándolo para que modifique el accionar y la metodología de los conquistadores.
En cuanto a los grupos poblacionales ubicados en territorio argentino, también fueron diezmados tanto por las epidemias como por las guerras. Para algunos de ellos, las enfermedades epidémicas se debían a la presencia de una especie de "gorgojo" pequeño armado de arco y flecha. Curiosamente los griegos tenían una creencia similar, lo cual puede observarse en "La Ilíada" en donde hacen mención que las ofensas hechas por los *aqueos* a Apolo desencadenaron por parte de este el lanzamiento de gran cantidad de flechas responsables de las epidemias que azotaban la región. En cambio, para otros grupos nativos, las epidemias estaban relacionadas con los fenómenos celestes inexplicables para ellos, tales como la aparición de cometas, eclipses de sol, etc.
Continuando con la cronología de hechos vinculados a la llegada europea al nuevo continente, en el año 1735 la Academia de Ciencias de Francia decide medir el grado de achatamiento que poseía la tierra, lo cual es encomendado a cuatro científicos: La Condamine, Bouguer, Godin y Jussieu. Éste último era pariente de Bernardo de Jussieu, el ideólogo del primer sistema natural de clasificación botánica. Los lugares de medición serían dos: Laponia y Centroamérica. Teniendo en cuenta que América estaba en poder de España, solicitan el correspondiente permiso a la corona, el cual es aceptado siempre y cuando sean incorporados a la expedición dos científicos españoles: Jorge Juan y Antonio Ulloa.
Luego de permanecer bastante tiempo en territorio americano, sólo Jussieu se radica definitivamente, abocándose fundamentalmente al estudio de la *quina, coca* y *jacarandá.* Pero en el mejor momento de su obra, Francia lo obliga a dedicarse únicamente a la práctica de la Medicina, debido a la escasez de médicos europeos radicados en la región. De esta manera sus escritos quedan en manos de un criado, quien con el correr del tiempo los pierde. Atento que la obra de Jussieu tenía gran reconocimiento en Europa, la corona española decide recuperarla, enviando a tal fin una nueva expedición hacia los territorios de Chile y Perú, encabezada por los españoles Hipólito Ruiz, José Pavón y el francés Joseph Dombey.
Hacia el año 1750, el sueco Carl von Linneo, crea un nuevo sistema de clasificación botánica basado en el número y disposición de los carpelos y estambres de las flores, creando así una nomenclatura binaria que reemplazaría al complicado sistema polinominal. Fue tal la fama de Linneo, que el rey español Fernando VI le pide que se traslade a España en carácter de profesor de botánica. Debido a la serie de compromisos que ya Linneo había asumido, se disculpa por no podr ir pero en su reemplazo envía a su mejor discípulo: Carlos Loefling, quien arriba a España en 1752. Dos años más tarde, Loefling es enviado en una misión por el Amazonas en donde llega a describir 30 géneros y 250 especies hasta entonces desconocidas. Desgraciadamente es víctima de una afección febril prolongada y muere en 1754 a los 27 años. Doce años más tarde, Francia decide asegurar su soberanía en las Islas Malvinas y manda una expedición que luego cruzaría por el estrecho de Magallanes y se dirigiría al Océano Pacífico. La misma iba al mando de Bounganville, cuyo nombre luego se adjudicaría a una hermosa planta trepadora (*Bouganvillea sp*).
Es justo reconocer que la llegada de nuevas expediciones acrecentó enormente el conocimiento de la flora americana. Es así que tuvieron mucha relevancia los viajes del famoso capitán Cook, a quien acompañaba el botánico Solander (discípulo de Linneo). En su segundo viaje por el Atlántico Sur, acompañaron a Cook los botánicos J. Forster y G. Forster a quienes se les debe el conocimiento de la flora del estrecho de Magallanes.
Para esta época el rey Carlos III de España, quien era un entusiasta naturalista, promueve una serie de leyes que regulaban el cultivo y tráfico de semillas, como así tambien la creación de varios jardines botánicos en España. El apasionamiento que tenía por las ciencias naturales hizo que enviara varias expediciones al nuevo continente, entre las que se destacó la comandada por José Mutis, quien era médico, astrónomo y botánico.


José C. Mutis

En 1760, Mutis se embarca hacia América con el marqués De la Vega, quien había sido nombrado Virrey de Nueva Granada. Lo llamativo de Mutis fue que viajó con nada menos que 18 dibujantes los que iban a realizar dos copias de cada planta: una en color y la otra en blanco y negro. Mutis destacó por ser no solo botánico, sino también teólogo, físico, matemático y astrónomo. Entre sus aportes médicos describió las virtudes de la quina, el té de Bogotá, la canela y el guaco. Trató que le autorizaran construir en Bogotá un jardín botánico, lo cual le fue denegado por el virrey. En 1772 se ordena como sacerdote y es nombrado canónigo en la iglesia metropolitana, lo cual no impidió que fuera perseguido por la santa inquisición por el hecho de haber explicado las teorías de Copérnico.

Algunos años más tarde, el rey Carlos IV manda una expedición que duró casi seis años, al comando de Alejandro Malaspina quien hizo importantes aportes al conocimiento de la flora de América del Sur, Centroamérica y Filipinas. En 1799, el mismo rey encomienda un nuevo relevamiento de la flora y la fauna americana, tarea que relega en el geógrafo y astrónomo alemán Alexander Von Humboldt, quien decide invitar en su periplo a su gran amigo Bonpland. Las dificultades económicas por las que atravezaba la corona española relegaron el proyecto. Sin embargo, Humboldt decide correr con todos los gastos y realizarla de todos modos (se calcula que invirtió un tercio de su patrimonio).


Alexander von Humboldt

Zarpan del puerto de La Coruña en 1799, y tras cinco años de intensa labor culminan su derrotero en 1804. Fue, a entender de varios historiadores, la expedición más importante desde el punto de vista científico que había realizado la corona hasta entonces. Logran recolectar una cifra de especies que jamás fue superada: más de 60.000.

El botánico Kunth fue el encargado de estudiar las mismas. Del libro de viajes, se desprenden varias incursiones por selvas, ríos y montañas, incluida una ascensión al pico más alto de Ecuador, el Chimborazo con 6.272 metros de altura.

La idea de clasificar las especies segun el territorio en donde habitan, es idea de Humboldt, quien de esta manera crea una nueva ciencia: la Etnobotánica. Por desgracia, la sucesión de hechos políticos que padece España (incluida la invasión napoleónica) y la posterior independencia de los territorios conquistados, hace que culminen las expediciones científicas al Nuevo Mundo.

De esta manera podemos concluir que la llegada del colonialismo en tierra americana modifica el sistema curativo y autosuficiente que pregonaban los nativos a través de sus ritos y plantas. A cambio, la medicina "cientificista" profesada por los europeos ofrecía por ejemplo, calmar el dolor mediante pócimas, menjunjes o brebajes en mayor parte conformados por mezclas de alcohol, coca y opio similares a los utilizados por los hechiceros. También existían las sangrías con alacranes y prácticamente se desconocían las bondades terapéuticas de la nutrición.

Las obras herbolarias y la medicina en la época de la colonia

Las primeras obras sobre medicina y farmacopeas europeas que comienzan a circular en el Río de la Plata, se encontraban en bibliotecas privadas o estatales, como ser la de la Universidad de Córdoba, las boticas de los Colegios Máximos de los Jesuitas o la del Hospital de Mujeres. Entre ellas destacaban la *"Natural y General Historia de Indias"* de Fernández de Oviedo (1526); "*Historia Medicinal de las Cosas que se Traen de Nuestras Indias Occidentales"* , obra dividida en 3 partes, escrita por Nicolás Monardes (1574); *"Tratado de las Drogas"* de J. Oviedo, en donde se describen productos americanos y asiáticos (1578); *"Historia Naturalis Brasiliae"* cuyo autor llamado Piso la publica en 1648; *"Historia Natural de la Nueva España"* de Francisco Hernández, publicada en México en 1651. Por desgracia, parte de esta importantísima obra se pierde en un incendio en El Escorial, como ya apuntáramos, siendo reeditada recien en el año 1960 en México. Por último, se publica en 1693 *"Description des Plantes de l 'América",* de Charles Plumier.


Portada de la obra de Fernández de Oviedo


Ilustración del libro de Charles Plumier



Historia Natural de la Nueva España (Francisco Hernández)

Volviendo a la época inicial de la colonia, el 7 de marzo de 1605 se firma un contrato entre el Cabildo de Buenos Aires y el doctor Manuel Álvarez para que sirviera de médico cirujano en la misma. Las remedios que el Dr. Álvarez expendiese serían costeados por los pacientes. Sin embargo, el Cabildo nunca le pagó lo estipulado, debiendo Álvarez emigrar al año siguiente.
En 1608 el Cabildo, ya sin médico, pide a la población que costee la labor de Gerónimo de Miranda, barbero y sangrador, quien además fabricaba espadas, colocaba ventosas y sacaba muelas. Recién en 1609 arriba a Buenos Aires, el maestre cirujano Juan de Escalera de la Cruz, quien cumple funciones hasta 1612 debido a que debe regresar a España por la venta de su casa. Nuevamente Buenos Aires quedaba sin médico, situación que se prolongó hasta 1667 en donde el Cabildo refería al respecto: ..." *En la Ciudad no hay médico, botica ni cirujano, ni en todas estas provincias, quinientas leguas en contorno".*
Ante tal situación, el Cabildo le pide al Gobernador Juan Martín de Salazar que le solicite al rey el envío de cuatro hermanos de la Orden de San Juan de Dios, de los cuales uno sea cirujano, otro boticario, el tercero un practicante y el cuarto un sacerdote de misa. Poco a poco las boticas comenzaron a popularizarse, sobretodo en el interior del país, siendo los lugares obligados de referencia en cuestiones de salud. Contaban con personal idóneo, tanto sea para dar consejos terapéuticos, como para el expendio de remedios. Incluso, muchas de ellas contaban con dependencias donde instalaban huertas de cultivo de las plantas más solicitadas.
El historiador Bucich Escobar en su obra "Visiones de la Gran Aldea" refería acerca de esta temática: *"... Desconocidos casi en absoluto los específicos, la labor del boticario concretábase a expender ungüentos y pomadas, yerbas de probada eficacia como cepacaballo, zarzaparrilla y barba de choclo, y a preparar sinapismos, cataplasmas y purgantes. Tenían la autoridad y el prestigio del médico, y eran proverbiales el respeto y la fe con que acudían a ellos en procura de un alivio a sus males, los vecinos de los alrededores".*
La primera botica fue creada en la ciudad de Córdoba en 1638 y pertenecía a los jesuitas. Recién en 1680 se inaugura la primera farmacia en la ciudad de Buenos Aires, la cual funcionó en la esquina de Perú y Alsina. La escasez de mano de obra sanitaria se prolongó durante muchos años más. Es así que el Cabildo, en el año 1726, autoriza la fundación de un hospital y una botica que iban a estar bajo el cuidado de los hermanos betlemitas. En el año 1763 había varias farmacias instaladas en Buenos Aires las cuales fueron controladas inicialmente por el Cabildo o los gobernadores de turno. Treinta y seis años más tarde lo fueron recién por el Protomedicato, el cual funcionó en el actual barrio de San Telmo, próximo a la plaza Dorrego.



Fundación del Protomedicato, mural de Antonio González Moreno que se encuentra en el Aula Magna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

De acuerdo con una estadística efectuada en 1782, existían en todo el Virreinato 35 farmacias, de las cuales 19 correspondían al territorio actual argentino (9 en Buenos Aires, 4 en Córdoba, 2 en Salta, 2 en Mendoza, 1 en Tucumán y 1 en Jujuy), 12 en el área boliviana y 4 en el área uruguaya.
Para este entonces la medicina americana había colaborado con importantes hierbas que los españoles no dudaron en utilizar: *jalapa, zarzaparrilla, sasafrás, ipecacuana, quina, coca, Bálsamos de Perú y Tolú, etc.* En esta época comienzan a tomar importancia las labores de los padres jesuitas, quienes realizaban prácticas curatorias aprendidas de los indígenas, según menciona el padre Furlong. Así aparecen los primeros herbolarios, entre los que figuran el Dr. y Padre Jesuita Tomás Falkner, recibido en la Universidad de Saint Andrews de Escocia; y los padres Pedro Montenegro , Florián Paucke, Segismundo Aperger, José Guevara, Pedro Lozano y José Sanchez Labrador.
Éste último escribió una obra de casi 400 páginas titulada *" La Medicina en el Paraguay Natural"* donde hace referencia tanto a enfermedades como a aspectos climáticos, y su correspondiente tratamiento con sustancias vegetales y animales. En ella se describe por primera vez las cualidades de algunas plantas, como el *guabiray* (antidisentérico), el *mamón* (antifebril), etc. Esta obra sintetiza el conocimiento europeo y lo que las costumbres indígenas le aportaran durante su obra misionera.

Por su parte, el jesuita Pedro Lozano hacía referencia que el uso de la *quina* ya era conocido por los antiguos habitantes del noroeste argentino un siglo antes que el uso difundido en Perú. También menciona el empleo de la *coca* y la *tramontana de los montes* (contra el apunamiento), el *curare* proveniente de las flores del *chamico* para ser empleado en operaciones, el *guaraná,* etc. Otra obra pionera es el manuscrito realizado por el padre Pedro Montenegro (Materia Médica Misionera) quien basó gran parte de las misma en tratados de finales del siglo XV tales como *"El Herbarius Latinus", "El Pequeño Jardín de la Salud", "Ortus Sanitatus Latinus", "El Libro de la Destilación"* o *"El Herbario de Fuchs".*
Montenegro había arribado a Buenos Aires en 1693, luego de haber practicado medicina en el Hospital General de Madrid. Radicado en Córdoba, casi muere de una enfermedad pulmonar, gracias a la acción de una planta conocida popularmente como *guayacán.* Su gran aporte fue el de incluir junto a las especies europeas ya conocidas, las plantas autóctonas de la región, con cuadros comparativos terapéuticos entre ambas. A él se le atribuye también un libro de cirugía denominado "La Medicina en Córdoba". Finalmente, el padre Montenegro muere en 1728. Otra labor importante fue la de Aperger, quien fue muy recordado sobretodo en Córdoba, donde salvó cientos de vidas durante la epidemia variólica que azotó la ciudad entre 1718 y 1719, gracias al aporte de varias plantas medicinales de esa región.
Pero quizás la figura más sobresaliente haya sido la de Tomás Falkner (1702-1784) quien desarrolló una extensa actividad entre los años 1740 y 1767 (año de la expulsión de los jesuitas). Fue quizás la figura señera del arte de curar hasta la creación del Protomedicato. Ya exiliado en Londres edita su obra "Descripción de la Patagonia y de las partes contiguas de la América del Sud".
Sin la presencia de los jesuitas, quedaban muy pocos médicos en el Virreinato con reales pergaminos o títulos que así lo acreditaran, por lo que urgió la necesidad de reglamentar la profesión. Durante la expulsión de los jesuitas, su farmacia fue inventariada. Es así que en el listado de elementos curativos figuraban 25 jarabes, 36 ungüentos, 33 emplastos, 24 pulpas y extractos, 24 bálsamos y tinturas, 106 tipos diferentes de gomas, 24 tipos de aguas simples y 10 clases de aguas espirituosas entre otras cosas.
Como ya fuera adelantado, el 18 de setiembre de 1799 fue creado por cédula real el Real Protomedicato, en donde el Dr. Eusebio Fabre dirigió el primer curso de Anatomía el 1º de marzo de 1801, al cual asistieron nueve alumnos. Con la incorporación de la asignatura Materia Médica en el año 1802, comienzan a enseñarse las primeras nociones de botánica, las cuales estarían a cargo del Dr. Miguel Gorman, el cual por razones de salud no puede hacerse cargo, dejando en su lugar al Dr. Cosme Argerich quien era cirujano.


Dr Miguel Gorman

El doctor Miguel Gorman llega a Buenos Aires junto con un grupo de expedicionarios al mando de Pedro de Cevallos, con el fin de expulsar a los portugueses del Río de la Plata. A raíz de la decadente situación sanitaria imperante en Buenos Aires, Gorman le escribe al Rey de España que urgentemente diera la orden de crear una institución que regulara la actividad sanitaria, ya que la misma estaba en manos de curanderos, barberos y veterinarios, con muy escasa preparación profesional.
De esta manera fue creado entonces el Protomedicato, por cédula real del virrey Juan José de Vértiz el cual fue suprimido en 1814, vuelto a funcionar en 1820, y disuelto definitivamente en 1822.

La Cédula Real rezaba lo siguiente: *"Informado del desarreglo y abusos con que se ejercita la medicina, cirujía, farmacia y flebotomía, en especial en las provincias distantes de esta Capital, he resuelto por ahora establecer y crear en ella un Tribunal de Protomedicato, como lo hay en las ciudades de Lima y México, con las mismas prerrogativas y excepciones, para que por este medio que tanto se conforma con las leyes, se corrija y extirpe el desorden. Y he venido en elegir y nombrar al Doctor Miguel Gorman, en quien concurren las partes y calidades necesarias..."* .
El 25 de febrero de 1810, el Dr. Gorman dio a conocer un listado con los nombres de aquellos médicos autorizados a actuar en el Virreinato del Río de la Plata para " *...libertar al público de los daños que le infieren los intrusos y curanderos en las facultades médicas y quirúrgicas...".* En un listado de tan solo 28 facultativos figuraban: Cosme Argerich, Francisco de Paula Rivero, Mariano Casal y José Alberto Capdevila entre otros.
En los tiempos que sucedieron a la independencia, la fuerte corriente nacionalista tambien llegó a las esferas médicas. Un episodio curioso ocurrido en 1820 da cuenta de ello:
El Instituto Médico Militar había nombrado como jefe de la Cátedra de Materia Médica, para suplir al fallecido Argerich, a Amado Bonpland, quien aparte de ser extranjero era profesor de Medicina y de Historia Natural. El hecho de que un extranjero "naturalista" comandara dicha cátedra y que su designación no había sido realizada por concurso de antecedentes, trajo un profundo malestar en la comunidad científica rioplatense. A tal punto llegó la confrontación, que tuvo que intervenir el Alto Tribunal del Instituto Médico Militar, el cual con fecha 14 de febrero de 1821 sentenció:... *" Todas las sustancias que se emplean como remedios en la curación de las enfermedades son el objeto de la Materia Médica, y como todas ellas se sacan de los tres reinos*


Amado Bonpland

de la naturaleza, es evidente que un profesor de medicina que lo sea también de historia natural debe estar mejor dispuesto que ningún otro para desempeñar la cátedra de Materia Médica..." .
Ocurría que Bonpland había viajado, como ya hemos señalado anteriormente, junto con el científico naturalista alemán Humboldt en su periplo por América, y a todas luces nadie podía discutirle sus conocimientos sobre el reino animal y vegetal. Bonpland incluso llegó a enseñarle a Humboldt botánica, zoología y anatomía, mientras que el científico germano correspondió con lecciones de física terrestre, astronomía y meteorología
Sin embargo, a pesar que el Alto Tribunal del Instituto Médico Militar reinvindicó el nombramiento de Bonpland, éste prefirió renunciar al no poder entender las intrigas elaboradas por quienes serían sus "colegas". Finalmente muere en Santa Ana (Corrientes) el 11 de mayo de 1858.

En el año 1821 se crea la Universidad de Buenos Aires, la cual incorpora bajo su abrigo a la escuela de Medicina y un año más tarde hace lo mismo con la Escuela de Farmacia. En 1853, por iniciativa de Vicente López y Planes se creó la Facultad de Medicina como ente independiente, quedando la enseñanza de Farmacia dentro de Medicina. Para entonces, las escuelas francesa y alemana habían aportado mucho en el campo del aprovechamiento de los recursos naturales de cada región para hacer frente a los problemas sanitarios, al punto que el decano de la Facultad de Ciencias Médicas de Bs. Aires, Dr. Porcel de Peralta comunica en un discurso realizado en 1875 *" ... nuestra facultad, señores, ha aceptado con entusiasmo el noble cometido de propender a plantear en nuestra escuela, todas aquellas mejoras que los recursos del país permiten, tomando por modelo las adelantadas escuelas alemanas..."* .
Esta fidelidad a las escuelas europeas generó la "moda", por ejemplo, de ir a estudiar a París, tan común en las familias acomodadas de fines y principio de siglo. En 1892 se crea la Cátedra de Botánica y Zoología dentro de la carrera de Medicina, separándose cada una al año siguiente. Más tarde, la materia Botánica fue asignatura obligada para ingreso a la Facultad de Medicina, aunque en la década del 20 cesó su dictado. A partir de entones, el Dr Juan A. Domínguez crea la Cátedra de Farmacobotánica, la cual queda como asignatura de la carrera de Farmacia y Bioquímica, lo cual perdura hasta nuestros días.

Referencias

- Amorín J. (1996). *Los precursores de la Farmacobotánica Argentina.* Edic. Héctor Machi, Bs. Aires.
- Arenas P. (1987). Medicine and magic among the Maka indians of Paraguay Chaco. *J. Etnopharmacol* 21: 279-295.
- Arenas P y Galafassi G. (1994). La Ruda en la Medicina Folklórica del Norte Argentino. *Dominguezia* 11 (1): 10.
- Casais de Corne A.; Fiz Fernández A; Lardiez González J (1997). *Panorama Histórico de la Medicina Argentina* . Número especial. Todo es Historia. 1ª Edición.
- Cignoli F. (1951). *La Sanidad y el Cuerpo Médico de los Ejércitos Libertadores* . Edic. Rosario, pp. 97.
- Cordero J. (1995). *Los Kallawaya en Bolivia*. Congreso de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia.
- Esquivel M. et al (1995). Plantas mágico-medicinales en las religiones afrocubanas. *Natura Medicatrix*. 37: 14-20.
- Estrella E. (1993) Cambios generados en el perfil epidemiológico despues de la Conquista y situación actual. En: *Medicina Tradicional: 500 años Después*. Instituto de Medicina Dominicana. Editora Búho.
- Froemer F (1993) *Como curan los Chamanes* . Ediciones Obelisco.
- Graham H. (1991) *El Retorno del Chamán.* omplementary Medical Research. Vol. nº 3.
- Lentini J. (1993) Historia, Religión y Magia en la Escultura Africana. *JANO* 45 (1058):88-89.
- Lozoya X. (1983) *El futuro está en aprender del pasado.* The World Health, the Magazine of the Who.
- Martínez Crovetto R. (1968) *Estudios Etnobotánicos IV: Nombre de Plantas y su Utilidad según los Indios Onas de Tierra del Fuego.* Univ. Nacional del Nordeste (Corrientes). Etnobiológica, nº 3.
- Martínez M. (1988). *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina y Agricultura.* Anaya.
- OMS (2000). General Guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva.
- OMS (2005). Estrategias de la OMS sobre Medicina Tradicional (2002-2005). Ginebra, Suiza.
- Pérez de Nucci A. (1988). *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino.* Ediciones del Sol. Buenos Aires.
- Seggiaro L. (1971). *Medicina Indígena de América.* EUDEBA, Buenos Aires.
- Toer J. (1996) *Historias del arte de curar en la Argentina.* Lab. CRAVERI. J. C. Toer & Asoc.
- Valdés Castrillón B. (1988). *La Flora Iberoamericana.* Anaya Edit. Madrid.
- Von Hagen V. (1988). *Los Mayas* . Culturas Básicas del Mundo. Edit. J. Mortiz.
- Von Hagen V. (1988). *Los Aztecas*. Culturas Básicas del Mundo. Edit. J. Mortiz.

FITOTERAPIA
ASPECTOS BOTÁNICOS

Origen de las Especies Vegetales

En la Era Primaria o Paleozoica (hace 350 millones de años aproximadamente) las tierras conformaban una única masa continental (continente de Pangaea o Pangea) que había comenzado a fragmentarse parcialmente dando nacimiento a varias placas que en años posteriores serían el origen de los continentes. Dentro de ese contexto, los puntos referenciales del planeta tenían una ubicación muy diferente a la que conocemos en la actualidad: la línea del Ecuador se situaba a la altura de la Península Ibérica; el polo Norte ocupaba el área que en la actualidad corresponde a los Estados Unidos y el polo Sur se ubicaba cercano a la isla Madagascar.
En los primitivos bosques húmedos tropicales predominaban helechos arborescentes y en sus lagunas y pantanos comenzaban a acumularse gran cantidad de restos vegetales que fueron conformando los yacimientos de carbón explotados actualmente y en donde existen numerosos restos fósiles pertenecientes a aquella época. Al final de la Era Primaria comienza el llamado Período Pérmico (270 millones de años aproximadamente), en donde da inicio una rotación parcial del eje de la Tierra que hizo que la mayoría de los bosques tropicales de helechos fueran desapareciendo al pasar a tierras más altas y áridas, dando origen a una nueva flora representada por primitivas *Gimnospermas.* Hacia esta época el continente de Pangea se dividió en dos grandes masas: Laurasia al norte y Gondwana al sur, los cuales estaban unidos a través de la Península Ibérica.
A mediados de la Era Secundaria o Período Jurásico (200 millones de años aproximadamente), los subcontinentes de Laurasia y Gondwana comenzaron a desplazarse sobre el estrato situado por debajo de la corteza terrestre (astenósfera) en distintas direcciones dando lugar a nuevos subcontinentes. De Laurasia emergerían América del Norte, Europa y Asia, en tanto de Gondwana se originarían en principio la India, la Antártida y Australia, y más tarde América del Sur y la Península Arábiga.



Transformaciones terrestres hasta nuestros días

En los nuevos continentes que aparecieron durante el Jurásico predominaba el clima húmedo, apareciendo paulatinamente grupos de Gimnospermas tales como *Cicadales* (en la actualidad representadas por especies conocidas como *Cycas),* y otros géneros en la mayoría de los casos extinguidos: *Benettiales, Ginkgoales* (actualmente sólo existe un representante: el *Ginkgo biloba* y *Coniferales* (precursores de las actuales Coníferas).
Al comienzo del Período Cretáceo, durante la Era Terciaria (hace unos 135 millones de años), los bosques de Gimnospermas y helechos fueron reemplazados poco a poco por árboles de hoja ancha similares a los *álamos, sauces, robles* y *magnolias*. Este cambio operó principalmente en las regiones cálidas tropicales del oeste de Gondwana, y dio origen a un nuevo grupo de especies conocidas como Angiospermas. La diferencia entre este grupo y las Gimnospermas radicaba en la presencia de elementos formadores de semillas encerradas en organelas conocidas como carpelos, las cuales le protegían de la acción depredadora de animales e insectos. Esta ventaja a favor de las Angiospermas les permitió difundirse rápidamente y adaptarse a ambientes muy diversos. Durante el Período Cretáceo las Angiospermas comenzaron a subdividirse en *Monocotiledóneas* y *Dicotiledóneas.*
La aparición de las Angiospermas y sus atractivos y aromáticos ramilletes florales generó una rápida reproducción merced al aflujo de insectos y pequeñas aves, lo que originó que en la actualidad este grupo vegetal se constituyera en el más numeroso, con cerca de 290 mil especies existentes. En tanto las Gimnospermas alcanzan cerca de 650 especies y los helechos unas 10 mil.

A fines de la Era Terciaria o Plioceno (aproximadamente 8 millones de años), los continentes ya presentaban la configuración que en la actualidad les conocemos. Es en este período donde se abre el estrecho de Gibraltar y se inunda el mar Mediterráneo (desecado al final del Mioceno por las altas temperaturas), quedando de esta manera la Península Ibérica separada definitivamente de África. El aumento de la aridez hizo que muchas especies desarrollen mecanismos protectores tales como pelos (al cubrir la planta le crean una microatmósfera) o aceites esenciales (común en las *Labiadas),* que al evaporarse crean un microclima protector alrededor de la planta. Sin embargo, otras especies no pudieron adaptarse de manera eficiente y fueron desapareciendo de Europa. Ejemplo de ello lo tenemos con especies como *Ginkgo, Liquidambar* o *Magnolia* que encontraron mejor refugio en los climas de Asia y América.
Finalmente las últimas migraciones ocurren durante el período Cuaternario durante el Pleistoceno (2 millones de años aproximadamente) y con la llegada de las glaciaciones (hace 8 mil años), conformando en muchos casos endemismos típicos por efecto del aislamiento. Así llegamos a nuestros días con una flora extensa y muy diversa generada a través de los sucesivos cambios climáticos ocurridos en el planeta, pero que desgraciadamente se encuentra amenazada debido a la destrucción de bosques y selvas pergreñadas por la presencia del hombre.

Clasificación de los Vegetales

El hecho de poder realizar un correcto ordenamiento de todos los seres vivos de la naturaleza, hizo que muchos autores ensayaran distintos tipos de clasificación, ya sea animal o vegetal. Fue Aristóteles (384-322 a.C) el primero en señalar que todos los miembros de una misma especie, debían ser agrupados al compartir rasgos esenciales afines o comunes entre ellos. Debió pasar mucho tiempo para que este esquema fuera revisado, llegándose así al siglo XVII en donde el inglés John Ray (1628-1705), propuso la primera clasificación natural a efectos de facilitar la correcta identificación de las especies.



Carl von Linneo

No obstante, dicha clasificación era insuficiente y limitada debiéndose esperar hasta el siglo siguiente, en donde el naturalista sueco Carl von Linneo (1707-1778), elabora un sistema racional de clasificación mucho más complejo que el de sus antecesores, el cual estaba basado en las similitudes existentes entre organismos diferentes. Linneo era hijo de un padre jardinero de quien adquirió sus primeros conocimientos. Más tarde, estudió Medicina en Upsala (Suecia). Creyó muy importante la distribución de los estambres y pistilos de las flores, lo cual lo llevó a realizar a partir de ellos un nuevo ordenamiento natural. Por consiguiente, el número y orden de los estambres permitió agrupar a las plantas en veinticuatro clases y subdividir cada clase en órdenes según el número de pistilos.

Este trabajo fue publicado con el nombre de *Sistema Naturae* en el año 1735, cuando sólo contaba con 28 años de edad. Linneo era una persona muy apasionada sobre el mundo de las plantas, pero sobretodo en lo atinente al sexo de las mismas. Incluso en su vida privada trasladaba denomionaciones del reino vegetal hacia caracteres o comportamientos humanos. Por ejemplo, a su esposa la adulaba como "mi lirio monandro", un doble símbolo de virginidad y fidelidad.
A partir del descubrimiento sexual de las plantas, Linneo fue muy perseguido por estas ideas "demoníacas y aberrantes" proferidas por el pensamiento conservador imperante en esa época, lo cual le afectó tanto moral como físicamente. Su extrema obsesión por el modo en que los insectos realizaban la polinización, originó que lo tildaran de *voyeurista.* Tan es así que el célebre escritor alemán J. Goethe manifestaba una encendida aversión sobre la sexualidad de las plantas, a las que tildaba como "burdas y perpetuas historias de maridajes". Un discípulo de él, Valenoski, hacía referencia a la sexualidad de las plantas tratándolas de "mecanismo sin alma, sólo buenas para copular". En 1774, Linneo sufre un ataque de apoplejía que lo dejó semiinválido hasta el día de su muerte en 1778.
El sistema de Linneo está basado en una nomenclatura binaria, en la cual cada ser vivo es agrupado en *especies* y *géneros.* De esta manera, ***especie*** se define como aquel conjunto de individuos que presentan los mismos caracteres esenciales, o uno o varios comunes. Mientras que ***género*** representa el conjunto de especies poseedoras de caracteres comunes. Así por ejemplo, tenemos el caso del *ginseng,* el cual dentro del sistema binario de Linneo se denomina *Panax ginseng* (género y especie respectivamente).

Dentro de este contexto, cada especie queda subordinada a un género; y cada género podría ser agrupado dentro de ciertas afinidades, en ***familias***. En botánica las familias se forman, por lo general, añadiendo el sufijo *-aceae-* al género correspondiente. Luego, las familias se agrupan en ***órdenes***; éstos en ***subclases***; las subclases originan ***clases,*** éstas ***subtipos*** y finalmente los subtipos dan lugar a los ***tipos** o divisiones.* Dentro de esta clasificación taxonómica (vigente aún), cada rango sucesivo es más abarcativo que el anterior. Veamos un ejemplo:

Nombre Científico: *Panax ginseng* C. A. Mayer

Especie: Ginseng
Género: Panax
Familia: Araliáceas
Orden: Umbellifloreáceas
Subclase: Anchichlamiáceas
Clase: Dicotiledóneas
Subtipo: Angiospermas
Tipo: Embriophita



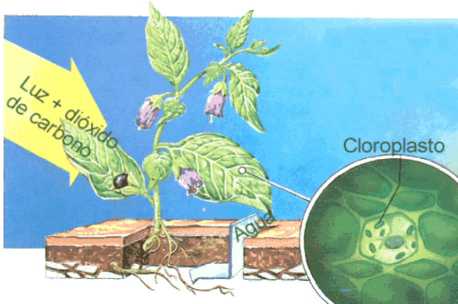
La denominación correcta de las plantas ha provocado muchos problemas taxonómicos, por lo que se suele utilizar el nombre botánico binario (es decir, dos palabras) en latín. La letra inicial correspondiente a la palabra que identifica el género se escribe con mayúscula, mientras que la palabra correspondiente a la especie va en minúscula. En ambos casos el tipo de escritura es siempre "apaisada" o en "itálica". Por ejemplo, *Schinus molle.*
A continuación se escribe el apellido abreviado de aquel botánico, naturalista o biólogo que la describió por primera vez. Por ejemplo, *Allium cepa* L. (por Linneo). Frecuentemente el lector observará que al lado del nombre científico de una planta pueden aparecer otros, también latinizados. En estos casos, se trataría de sinónimos y corresponden a nomenclaturas hechas *a posteriori* por otros autores. Por ejemplo, el *abedul* es conocido botánicamente como *Betula alba* L., siendo sinónimos *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehr y *Betula verrucosa* Ehr.
Ocasionalmente encontraremos entre el nombre genérico y el de la especie la letra "x", y a continuación del binomio la palabra variedad. Por ejemplo: *Mentha* x *piperita* var. *citrata* Ehr. (Briq.). En este caso puntual, esta planta había sido descripta primitivamente como *Mentha piperita,* pero con el tiempo fue reclasificada por Ehrart como *Mentha* x *piperita* variedad *citrata.* Ello se debió a que Ehrart describió a esta planta como un híbrido resultante de la cruza entre *Mentha spicata* y *Mentha aquática* (de ahí la letra x) y le adjudicó la palabra var. (por variedad) debido a que se trataba de una menta que no es lo suficientemente distinta como para clasificarla como especie independiente. En cuanto a citrata, este término (derivado de *Citrus)* hace referencia al sabor alimonado de las hojas.
La nomenclatura botánica se rige por el principio de la prioridad, que establece que el primer nombre científico que se le aplica a una planta en el tiempo, es el que rige, pasando a ser sinónimos los posteriores. Todos los nombres científicos de las plantas están regidos por Códigos de Nomenclatura Botánica aprobados en Congresos Internacionales.
A lo largo del curso, y a efectos de brindar una información lo más didáctica posible (y no tan tecnicista), solo se mencionarán los datos taxonómicos más importantes de las plantas en estudio, teniendo en cuenta que se trata de una obra medicinal y no botánica.

FISIOLOGIA VEGETAL

Los primeros organismos vivientes del planeta fueron los vegetales, quienes en un determinado momento abandonaron el medio acuático en el que vivían y se adaptaron paulatinamente a la vida terrestre. Los animales se originaron mucho tiempo después y de alguna manera siguieron el mismo camino. Las plantas, como cualquier ser vivo, deben alimentarse, reproducirse y adaptarse al medio en el cual asientan. Para ello transforman las sustancias químicas inorgánicas simples (CO_2, H_2O y sales minerales) en elementos complejos orgánicos que terminan formando parte de ellas.

Esta facultad de transformación de sustancias es exclusiva de las plantas y es el rasgo distintivo que las diferencia de todo otro ser viviente. Respecto al crecimiento de los vegetales, el mismo se desarrolla en los extremos de los tallos y raíces (ápices) mediante el proceso de mitosis celular. Algunas células que terminan naciendo en el ápice del tallo se transforman en hojas, las cuales son muy importantes desde el punto de vista terapéutico, ya que gran parte de las plantas concentran allí sus principios activos. Inicialmente, el proceso de expansión que realizan las células en crecimiento, se cumple a partir de la absorción de agua. A la vez, es necesario que la pared celular (compuesta por celulosa) sea flexible, función ésta controlada por una hormona denominada *auxina*.

Una vez que el tallo y la raíz han crecido en altura, comienza el crecimiento en grosor o secundario comandado por tejidos vasculares que transportarán agua y nutrientes por toda la planta y que se conocen con el nombre de *floema y xilema*. Los elementos que configuran a cada vegetal son esencialmente cuatro: *agua, carbono, hidrógeno* y *oxígeno.* Tanto el carbono como el oxígeno proceden del dióxido de carbono del aire. Durante el proceso de ***fotosíntesis*** cada vegetal transforma el dióxido de carbono proveniente del aire, en compuestos orgánicos tales como *glucosa* (útil como fuente de energía) y *sacarosa* (la que se conserva como *almidón* cuando se guarda como reserva energética).



De día, las plantas absorben más dióxido de carbono de la atmósfera del que eliminan, como así también liberan más oxígeno del que reciben. De hecho, el oxígeno que liberan las plantas como producto de deshecho, es la fuente de todo el oxígeno que hay sobre la Tierra.

En el atardecer, la absorción de oxígeno y dióxido de carbono es similar al que eliminan. En cambio al anochecer, no hay fotosíntesis (por falta de luz solar) pero se conserva el acto respiratorio de la planta, en el cual se absorbe oxígeno y se libera dióxido de carbono.

Los procesos destructivos que provoca el hombre mediante la tala de árboles y el quemado de la flora selvática tropical, sumado a los procesos industriales (combustibles fósiles) que producen excedente de dióxido de carbono en la atmósfera, serían responsables de los cambios climáticos bruscos y del denominado " efecto invernadero" por recalentamiento progresivo del planeta.

Asimismo, la utilización del carbón como combustible por centrales térmicas e industrias ha hecho que se emita *dióxido de sulfuro* y *óxido nitroso* en la atmósfera, los que al combinarse con la humedad producen la formación de *ácido sulfúrico* ó *ácido nítrico* diluido, que al caer sobre la tierra constituyen la denominada ***lluvia ácida*** capaz de dañar bosques enteros, plantas y cultivos vegetales.

Como las plantas contituyen el alimento principal de todas las especies animales, el proceso de fotosíntesis que incorpora el carbono en los seres vivientes, permite mantener la vida en la tierra. Es así que las plantas verdes constituyen el eslabón que une el mundo inorgánico con el de los animales. Éstos, al no poder realizar síntesis, requieren de sustancias orgánicas ya fabricadas. Es así que que los animales herbívoros logran incorporar dichas sustancias al alimentarse de las plantas, mientras que los animales carnívoros obtienen esas sustancias en forma indirecta, al alimentarse de los animales herbívoros.

Por su parte, el hombre incorpora todas las sustancias necesarias por su carácter omnívoro; mientras que las plantas insectívoras no sólo elaboran su alimento como cualquier planta verde, sino que complementan su dieta con individuos del otro reino. En última instancia, todos los restos animales y vegetales vuelven al suelo, donde son transformados por microorganismos. Es así que el nitrógeno lo obtienen del suelo en forma de nitratos y el hidrógeno presente en las plantas es proporcionado por el agua.

Dentro de las hojas y los tallos existen unas organelas denominadas *cloroplastos*, cuya función es convertir los nitratos en *amoníaco*, el cual junto a la glucosa proveniente de la fotosíntesis, pasa a formar aminoácidos que se transformarán finalmente en proteínas. Es por ello que algunas personas utilizan abonos artificiales compuestos por nitratos para estimular el crecimiento vegetal.

Pero no todos los vegetales obtienen el nitrógeno de la misma manera. Por ejemplo la *soja,* los *porotos* y las *arvejas* poseen en sus raíces un cierto tipo de bacteria que fija el nitrógeno procedente del aire al amoníaco y así forman compuestos nitrogenados precursores de proteínas. De esta manera, las legumbres por lo general, no requieren de abonos nitrogenados y su siembra enriquece los suelos donde crecen.

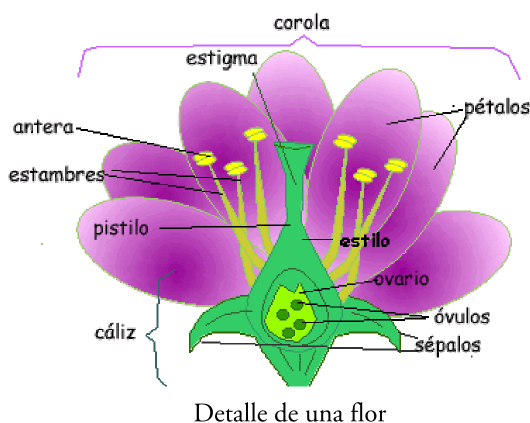
Siguiendo con los cloroplastos, debe señalarse que en su interior presentan unos finísimos filamentos que contienen ***clorofila*** lo que le confiere el color verde característico a todos los vegetales. Este pigmento absorbe el azul y el rojo de la luz solar (energía lumínica) lo cual permite dividir las moléculas de agua en sus dos componentes: *oxígeno* e *hidrógeno*.
La producción y mantenimiento de la clorofila depende de su exposición a la luz solar. Es por ello que todo brote joven reverdece luego de superar la línea del suelo y toda planta pierde su color verde cuando se cultivan en cámaras oscuras. En el otoño la clorofila de las hojas caducifolias (es decir las que en una época del año caen) se descompone aun en presencia de luz, dando lugar a la observación de otros pigmentos que habían estado enmascarados a lo largo del año.



Es importante subrayar que los *hongos* carecen de la propiedad de producción de clorofila, por lo que deben nutrirse a través de sustancias ya preparadas al igual que los animales. De esta manera comprenderemos porqué son en su mayor parte parásitos de otras plantas o animales.
Además de los elementos señalados, las plantas obtienen del suelo minerales (*hierro, potasio, azufre, etc)* importantes para su metabolismo. Debido al alto contenido en almidón, aceites y proteínas, las *semillas* constituyen una excelente fuente alimenticia tanto humana como animal. Las plantas con semillas ya habíamos señalado que se clasifican en dos grupos: *angiospermas* (ver más adelante) y *gimnospermas* (estas últimas representadas por cinco tipos diferentes, aunque el único destacado es el de las *coníferas (tejos, cipreses, tuyas, enebros, pinos, alerces, abetos, etc).*
En las células de los tallos existe una proteína que absorbe luz y que se denomina *fitocromo*. Esta proteína le permite al vegetal detectar la luz solar, sobretodo si se encuentra rodeada de otras plantas. De esta manera, en condiciones de oscuridad, la planta aumenta o hace crecer el tallo (mediante la hormona *auxina*) a efectos de que las hojas tengan más posibilidades de recibir la luz solar.
Una vez recibida la luz solar, ésta detiene el crecimiento celular del tallo pero aumenta la elasticidad de las paredes celulares de las hojas permitiendo el agrandamiento de éstas y el consiguiente beneficio para la fotosíntesis. Asimismo, la planta en su afán de seguir la luz solar gira en torno a ella, propiedad que se conoce con el nombre de *fototropismo.* La cantidad de luz diurna y la temperatura que reciba la planta, condicionan la posterior ***floración.*** Las plantas *bienales* (*zanahoria, coles*) florecen recién en el segundo año y en invierno, mientras que los *rábanos* por el contrario, florecen en el primer año y en verano cuando los días de luz son más intensos.

Plantas con flores

Las plantas con flores se denominan ***Angiospermas.*** Representan las formas vegetales más numerosas (alrededor de 290.000 especies), avanzadas y de mejor adaptación a cualquier tipo de terreno del planeta. La flor, situada entre las hojas y el tallo, con el tiempo se convierte en fruto y dentro de este se hallan las semillas. La flor presenta una serie de estructuras circulares: en la parte exterior se encuentran los *sépalos,* que ofician de elemento protector cuando la flor es apenas un capullo; y por dentro se encuentran los *pétalos* que suelen tener colores vivaces para atraer a los insectos polinizantes.



Detalle de una flor

En su centro se ubica el *carpelo* constituido por cinco elementos: *estigma, estilo, ovario, óvulo* y *ovocélula.* Rodeando el estigma se encuentran los *estambres* en cuyas *anteras* se almacena el ***polen.*** Cada antera al madurar produce millones de partículas de polen, los que constituyen el elemento reproductor masculino. La ***fecundación*** se produce cuando un grano de polen penetra en el estigma, ya sea por acción del viento, o por proceder del estambre o por intermedio de un insecto proveniente de una flor cercana. En ocasiones, las flores producen *néctar* el cual es dulzón y permite que el insecto se entretenga más tiempo dentro de ellas.

Algunas orquídeas tienen flores con forma de insecto que permite atraer al congénere polinizador. En otras especies como la *Yuca Centroamericana*, depende la polinización de una mariposa nocturna que pone sus huevos en la flor, y cuyas larvas solo comerán de ella (en un claro ejemplo de interdependencia). En el caso de la planta del *banano* ó *plátano,* la fecundación suelen realizarla los murciélagos quienes se encargan de transportar el polen entre las flores femeninas, hermafroditas y masculinas dispuestas en forma de racimos. Las *Angiospermas* se dividen en dos grupos: las ***monocotiledóneas*** (el embrión germina de un solo cotiledón) comprendiendo alrededor de 75.000 especies (ejemplos *maíz, trigo, lirios, hierbas*, etc) y las ***dicotiledóneas***, que comprenden alrededor de 180.000 especies (ejemplos *diente de león, tomates, rosas, etc).*
Dentro de los fenómenos de adaptación, tenemos plantas de tipo parásitas que crecen encima de otras (por ejemplo, el *muérdago*), y otras como las *orquídeas* que usan a otras plantas como soporte (de ahí la denominación de *epífitas).* En terrenos escasos de nutrientes, abundan algunas plantas *insectívoras* ó *carnívoras,* como las *droseras,* que presentan estructuras resbaladizas para que se deslicen los insectos y poder aprovechar así sus nutrientes.



Ejemplo de Epífita



Drosera rotundifolia

Respecto al interesante tema de las plantas carnívoras cabe señalar que a diferencia de lo que la ficción ha mostrado a través de películas, ellas en la gran mayoría de los casos son diminutas, siendo sus víctimas pequeños insectos: moscas, mosquitos, mariposas, coleópteros, larvas, gusanos, hormigas, etc. De esta manera les cabe mejor el nombre de insectívoras más que el de carnívoras, aunque puede haber alguna especie capaz de atrapar algún renacuajo, o pichones de ave caídos de sus nidos.
Alrededor de 450 especies se han podido clasificar en este grupo, estando representadas por quince géneros pertenecientes a seis familias botánicas distintas. La que mayor número de especies presenta esta facultad son las *Utricularias* (250 especies), seguido de las *Droseras* (90 especies) y las *Nephentes* (65 especies). En Argentina existen dos plantas insectívoras: la *Drosera uniflora* (crece en las turberas del territorio de Tierra del Fuego) y la *Utricularia platensis* (crece en lagunas y aguas tranquilas de la Provincia de Buenos Aires).

Plantas sin flores

Son las más antiguas del planeta, y comprenden a *algas, líquenes, hongos, musgos, equisetos* y *hepáticas.* Se piensa que hace 400 millones de años tenían un tamaño bastante grande (casi 10 metros de altura) y habían formado los primeros bosques. Estas vegetales carecen de células especializadas para transportar el agua y los nutrientes a través de toda la planta, por lo que han recibido la denominación de *plantas avasculares.* Asimismo, carecen de organelas protectoras en caso de pérdidas de agua, por lo que están confinadas a crecer en lugares húmedos. Actualmente sus tamaños son pequeños y su modo de crecimiento es en sentido horizontal. De este grupo, sólo los líquenes han podido adaptarse a regiones más áridas o frías (por ejemplo, liquen de Islandia).
El agua es fundamental para la reproducción sexual, ya que la humedad permite al espermatozoide masculino viajar hasta el huevo femenino. La antigüedad y estructura de estos vegetales es sumamente sencilla, al punto de ser denominadas *plantas primitivas***.**

Hongos

Totalizan alrededor de 70.000 especies diferentes y presentan algunas funciones específicas, aunque perjudiciales la mayoría: muchos de ellos son parásitos de especies animales y vegetales pudiendo terminar con las mismas e intervenir en los procesos de descomposición y putrefacción consiguientes. En el ser humano son responsables del grupo de enfermedades conocidas como *micosis* y en varias ocasiones, han sido culpables de producir intoxicaciones al consumirlos.

Pero a favor de los hongos, se puede decir que muchos de ellos son comestibles, aportando una serie importante de nutrientes a la alimentación humana. En épocas recientes se vienen desarrollando importantes estudios farmacológicos con varios hongos, en especial aquellos con contenido en polisacáridos que serían útles en procesos de inmunodepresión. Tampoco debe omitirse que los hongos han sido la base de uno de los más importantes descubrimientos de la ciencia farmacéutica: los *antibióticos.*

En setiembre de1991 el mundo antropológico y científico se estremeció ante el hallazgo efectuado por una pareja de expedicionarios alemanes de un cuerpo sin vida congelado, en los Alpes de Ötztal (frontera austroitaliana). No tardaron mucho tiempo en darse cuenta que ese cuerpo no era de algún ser contemporáneo, sino del ser humano más antiguo hallado hasta la fecha, calculándose su antigüedad en 3.000 años antes de Cristo. Entre las pertenencias encontradas al lado del cuerpo llamó la atención la aparición de una bolsita con hongos que en principio se especuló con la posibilidad de que le servían para encender la lumbre. Sin embargo, el análisis más minucioso realizado por expertos confirmaron que esos hongos eran en realidad medicinas que este hombre llevaba consigo como "antibióticos" para eventuales heridas.

Una de las características de los hongos es que no pueden cumplir con el proceso de fotosíntesis al carecer de clorofila, lo cual los diferencia del resto de las plantas. En general presentan un cuerpo subterráneo denominado *hifa* y un cuerpo aéreo llamado *seta.* De acuerdo al órgano de reproducción se dividen en *basidiomicetos* y *ascomicetos.* Dentro del plano terapéutico hoy en día están siendo muy estudiados, y algunos de ellos ya forman parte de tratamientos convencionales en patologías inmunitarias y oncológicas.

El primer hongo de uso medicinal es el conocido *cornezuelo de centeno*, parásito de algunas gramíneas y en especial del centeno (de ahí su nombre). De él se extraen varios alcaloides, entre ellos la *ergotamina*, sustancia responsable de las crisis de ergotismo tan comunes en la Edad Media, derivadas de la contaminación del pan por este hongo. Otros grupo de hongos conocido por cuadros de intoxicación en el hombre es el de las Amanitas *(Amanita phalloides, Amanita muscaria).* El *shiitake (Lentinus edodes)* es un hongo originario de Japón muy bien considerado por sus bondades inmunoestimulantes y alimenticias. También se emplean medicinalmente la *levadura de cerveza (Saccharomyces cerevisae), el ganoderma (Ganoderma lucidum) y el maitake (Grifola frondosa).* En tanto la *Kombucha*, es un híbrido conformado por un hongo, una bacteria y una levadura, y del que se están estudiando eventuales propiedades inmunoestimulantes.



Shiitake



Amanita muscaria



Cornezuelo del centeno

Algas

Comprenden unas 25.000 a 30.000 especies en su mayoría unicelulares y acuáticas. No obstante, se pueden observar algunos ejemplares fuera del agua, como ser en árboles y rocas. Todas contienen clorofila y pueden observarse ejemplares de diferentes tamaños, desde microscópicas hasta gigantes como la *laminaria del Pacífico.*

Se trata de organismos vegetales cuya organización no llega a dar un verdadero cormo (tallo). Pueden clasificarse de acuerdo a sus colores:

Algas Azules (Cianoficeas): Son las formas más primitivas, siendo consideradas por varios autores como *bacterias.* Un tipo de alga azul-verdosa de importancia alimenticia y medicinal es la espirulina (*Spirulina maxima y S. platensis*), muy rica en proteínas de alta calidad. Habita lugares con abundante luz solar y aguas alcalinas dulces (lago de Chad en África y lago Texcoco en México), siendo cultivada en varios países.

Algas Rojas o Rosadas (Rodofíceas): Alrededor de 3.500 especies. Se trata de organismos variables en su estructura (los hay filamentosos o unicelulares). Las filamentosas se asemejan a plantas vasculares, presentando raíz, cauloide o tallo y un filoide (hoja). Marinas en su gran mayoría, habitan las grandes profundidades donde llevan a cabo la fotosíntesis en precarias condiciones debido a la escasez de luz solar que pueden recibir. La clorofila se halla enmascarada por carotenoides, xantófilas, ficoeritrina y ficocianina, lo que les brinda su peculiar tono rojizo. Cuando la luz solar atraviesa el agua, primero desaparecen los rayos rojos, luego los anaranjados, amarillos y verdes, quedando tan sólo los azules y vioetas que son captados especialmente por la *ficoeritrina.* La reproducción se realiza a través de las simientes masculinas arrastradas por las corrientes marinas hacia los ejemplares femeninos.

De las especies *Gelidium corneum, Gelidium cartaligenium, Euchena spinosa, Gracillaria lichenoides y Gracillaria conferboides* se extrae el ***agar-agar,*** muy útil como medio de cultivo en bacteriología y como laxante en patología digestiva. Otras integrantes de este grupo muy utilizadas en la industria alimenticia, sobretodo oriental, son la *Porphyrea tenera ("Nori")* la *Hiziquia spp. ("Hiziqui")* muy rica en calcio y la *Gloropeltis spp. ("Funori").* El hábitat en donde crecen las algas rojas corresponde a la costa oriental de Asia, costa occidental de Norteamérica y oriental de Sudamérica y, en menor medida, península Ibérica y norte de África. El mayor abastecimiento proviene de Japón, Corea del Sur, España y Marruecos.



Gelidium corneum

Algas Pardas (Feoficeas): El color pardo que las caracteriza se debe a su rico contenido en pigmentos, entre los que destaca la *fucoxantina.* Su hábitat es bastante amplio, abarcando desde regiones tropicales (*sargazos)* hasta zonas frías (*Macrocystis pirífera).* En este grupo se encuentran algunas especies bien conocidas, como la *laminaria* y el *fucus*.

La mayoría presenta *algina* elemento utilizado en farmacia, cosmética, industria papelera, elaboración de tejidos, helados, etc. También son ricas en *yodo* y *potasio*. La *algina* (ó *ácido algínico)* es el hidrato de carbono purificado extraído de estas algas a través de álcalis diluidos.

El *fucus (Fucus vesiculosus)* es utilizado en transtornos de tiroides y como coadyuvante en tratamiento de obesidad debido a su rica concentración de yodo. No obstante, la concentración y disponibilidad del yodo en el material desecado de la planta es muy discutible. En cambio, los alginatos, en contacto con el agua, generan una sensación de saciedad útil para el tratamiento de la obesidad. Por otra parte, uno de sus polisacáridos (acemanán) ha demostrado actividad inhibitoria del HIV *in vitro*. La *laminaria* (habitante de mares fríos tanto del Pacífico como del Norte de Europa) presenta la propiedad de que su pedúnculo una vez desecado, al mojarse se rehidrata, aumentando varias veces su tamaño.



Fucus vesiculosus

De esta manera se utiliza, por ejemplo, para la dilatación del cuello uterino durante el parto en algunos centros sanitarios de Oriente. El *sargazo japonés (Sargassum muticum),* como su nombre lo indica, es oriunda de Japón y actualmente es cultivada en Estados Unidos e Inglaterra.

La *Laminaria japónica* (*"kombu")* es muy utilizada en alimentación , sobretodo macrobiótica. En el área patagónica abunda un alga parda conocida como *cochayuyo* (*Durvillea utilis*) importante en la industria alimenticia, siendo utilizado a tales fines el "ulte" o disco carnoso inferior. También representa un importante recurso económico, en esta área, la ya mencionada *Macrocystis pirífera.*

Algas Doradas (Crisofíceas): Conformadas por cerca de 15.000 especies. Dentro de las más importantes encontramos las *diatomeas* (vegetales microscópicos en su mayoría unicelulares que habitan aguas dulces o saladas), representando un importante eslabón en la cedena alimentaria marina debido a su contenido en *fitoplancton*. La presencia de *fucoxantina* hace que algunos las clasifiquen como *algas pardo doradas.*

Algas Verdes (Clorofíceas): Al igual que las doradas, estas algas son importantes en la cadena alimenticia marina. Comprenden a unas 6.000 especies, en su mayoría de agua dulce. Habitan en el plancton, bentos y estanques. Entre las más conocidas tenemos la *Ulva lactuca (lechuga de mar)* utilizada como saborizante en alimentación, semejando una hoja rizada de cefolán verde. La mayoría de los botánicos consideran que las plantas superiores proceden de una forma semejante a las algas verdes, ya que estas presentan muchas similitudes con aquellas.

Respecto a la utilidad de las algas, se ha podido observar que constituyen una fuente alimenticia de primer orden en el mundo marino. También lo es, aunque en menor escala, para el hombre (sobretodo el oriental). Sólo en las islas Hawaii se consumen más de 70 especies diferentes. Desde el punto de vista de su composición química, las algas contienen en promedio un 50% de hidratos de carbono, pequeñas proporciones de grasas y proteínas (salvo la espirulina cuyo tenor es muy importante) y buena cantidad de vitaminas y sales minerales. Respecto al litoral atlántico patagónico podemos decir que es muy rico en algas, sobretodo las del género *Macrocystis,* que contiene un enorme potencial tanto para la industria alimenticia como la forrajera.

Líquenes

Los líquenes representan un conjunto de plantas conformados por la unión de un alga (verde o verdeazulada) y un hongo (en general un ascomiceto) Habitan las zonas aledañas a rocas o troncos de árboles y se pueden encontrar por lo general a gran altura. Caracterizan por resistir condiciones extremas de temperatura y humedad (pueden encontrarse en regiones árticas como tropicales). Debido a su sensibilidad a elementos tóxicos, son un fiel indicador del grado de contaminación ambiental.



Cetraria islandica

Los hay diminutos (*Crustáceas*) que viven adheridos a rocas, tejados o troncos; los hay similares a hojas grandes (*Foliáceas*) o similares a plantas frutales (*Fructiculosos).* Algunos de ellos se utilizan en la industria cosmética, para la elaboración de perfumes. Los hongos de algunos líquenes producen pigmentos coloreados como la *orcina* que se emplea para teñir tejidos de lana. Otro pigmento, conocido como *tornasol,* se ha empleado ampliamente en laboratorios de química como indicador de pH. Respecto a la utilidad terapéutica para el hombre los más conocidos son *Cetraria islandica* (el conocido liquen de Islandia empleado en patologías respiratorias) y *Usnea barbata* (más conocido como *barba de fraile* o *barba de capuchino)* útil en transtornos dermatológicos.

Helechos

Los helechos comprenden unas 9.000 especies ampliamente distribuidos en los trópicos y regiones templadas. En las selvas tropicales pueden alcanzar gran tamaño, asemejándose a algunas palmeras al tener un tallo recto leñoso y sin ramas, con un grupo de hojas compuestas o frondas en la parte superior. Algunos ejemplares han alcanzado a medir 16 metros de alto con hojas de hasta 4 metros. La estructura de los helechos está conformada por raíz, rizoma y fronde. Los rizomas son generalmente vivaces y cada año nacen de los mismos nuevas frondas u hojas compuestas verticales.

Al igual que otras plantas primitivas, alternan formas vegetativas o asexuales (productoras de esporangios en la parte inferior de las frondes) con formas sexuales (por esporas). Las especies utilizadas medicinalmente pertenecen en su mayoría a las *Polipodáceas* y entre las más conocidos tenemos la *doradilla* (diurético y anticatarral), el *helecho macho* (tenicida) y el *culantrillo* (afecciones respiratorias).

Equisetos

Presentan la característica de tener tallos huecos y segmentados, hojas verticiladas y reproducción sexual y asexual (esporangios y esporas respectivamente). Algunos botánicos los consideran pertenecientes al grupo de los helechos (equisetáceas) aunque reunen una serie de particularidades que determinan su inclusión por separado. Hace 300 millones de años existieron en la tierra antepasados gigantescos (como árboles) y sus restos fosilizados constituyen un elemento importante en los yacimientos de carbón. Dentro de las variedades de uso medicinal tenemos a *Equisetum arvense* (más conocido como "*cola de caballo*") con propiedades diuréticas al igual que *Equisetum telmateia* (o *equiseto mayor).*

Licopodios

Los licopodios son plantas vasculares primitivas que presentan raíces fusiformes y hojas con esporos ubicadas en el ápice de los tallos formando inflorescencias. Entre los más conocidos tenemos el *Lycopodium saururus* más conocido como "*cola de quirquincho",* con propiedades purgantes y supuestamente afrodisíacas (según el folklore popular) y el *Lycopodium clavatum* cuyas esporas se emplean medicinalmente como vulnerarias, laxantes y antiespasmódicas. De algunos licopodios se ha aislado un compuesto conocido como *huperzina*, con propiedades anticolinesterásicas útiles en la Enfermedad de Alzheimer y la Miastenia gravis. Asimismo, *Lycopodium* es uno de los principales remedios homeopáticos.

Musgos y Hepáticas

Estas plantas pequeñas, conocidas con el nombre de *briófitas,* presentan un tallo sin tejido de sostén que las hace disponer en los suelos como matas. Precisamente un elemento distintivo de las plantas terrestres es la presencia de tejido de sostén para poder crecer verticalmente, cosa que no tienen las *briófitas*, por lo que se duda sobre su consideración como planta terrestre propiamente dicha. Algunos botánicos piensan que provienen de las algas verdes. Dentro de los musgos merece destacarse el *Sphagnum spp.* que crece en lugares pantanosos y cuyos restos se depositan bajo el agua conformando la ***turba*** (en muchos países se emplea como combustible).

Las denominadas *hepáticas* deben su nombre a la forma aplanada y con forma de hígado que presentan en el suelo. Se consideran más primitivas y sencillas que los musgos, pudiendo alcanzar a casi 9.000 el número de especies. Durante un tiempo se creyó que las plantas superiores vasculares procedían de las briófitas. Sin embargo, y a pesar de haberse descubierto fósiles de plantas vasculares del período Silúrico (hace 360 millones de años), el primer indicio de briófitas se ubica en el período pensilvánico (100 millones de años más tarde). Por ello, los botánicos consideran que las plantas vasculares proceden de una evolución independiente de las algas verdes donde los musgos representarían la fase final de una rama separada del árbol evolutivo.



Equisetum bogotense



Lycopodium clavatum



Sphagnum sp

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LAS PLANTAS

Poder clasificar el reino vegetal, y en especial las plantas medicinales, no es tarea sencilla ya que existen numerosos criterios a la hora de realizarla. Algunos optan por una clasificación estrictamente botánica *(Solanáceas, Convolvuláceas, etc)* mientras que otros las clasifican por sus nombres científicos. También están aquellos que prefieren un ordenamiento químico (plantas que contienen alcaloides, plantas que contienen glucósidos, etc) los que optan por clasificarlas de acuerdo a su obtención, es decir, plantas de cultivo o silvestres; y finalmente aquellos que las subcategorizan en función de sus beneficios nutricionales (plantas alimenticias) o industriales.

Silvestres: Son las que aparecen espontáneamente en un determinado territorio. Antiguamente cubrían las necesidades de salud de la población y eran fuente de trabajo asegurado. Hoy es una actividad poco lucrativa y por lo general se encuentra bajo el dominio de gente inexperta (niños, jubilados, etc). Si bien en algunos países existen políticas proteccionistas del medio ambiente, en la mayoría de los casos la recolección silvestre suele ser depredadora para la propia especie, careciendo de políticas autosustentables que la preserven de la extinción.

Plantas de Cultivo: Determinadas plantas medicinales han sido cultivadas desde hace miles de años *(adormidera, coca*, etc). Antiguamente estos cultivos podían cumplir fines terapéuticos o ceremoniales. Hoy constituyen una necesidad debido a los problemas de deforestación y/o de extinción. Los cultivos pueden ser realizados fuera del país de origen, como ocurre con la *quina*, la cual es originaria de la Cordillera de los Andes, y luego se introdujo en India, Java y más recientemente en el África tropical. Lo mismo ocurre con la *ipecacuana* (nativa del Brasil), hoy cultivada en Malasia.
Las ventajas que tienen las plantas de cultivo son varias:

- Las semillas son seleccionadas lo cual asegura ejemplares de buena calidad.
- Las tierras también son seleccionadas y por lo general no tienen la polución de algunos ejemplares silvestres recolectados a la vera de un camino o carretera.
- Al madurar y crecer todas al mismo tiempo, se facilitan y economizan las tareas de recolección, en cuanto a tiempo y cantidad de mano de obra. Al pertenecer todas a un mismo ciclo vegetativo, la cantidad de principios activos es más uniforme, lo cual facilita la estandarización de un futuro medicamento fitoterápico.
- Muchas veces, en los campos de cultivo funcionan instalaciones para el posterior tratamiento del vegetal (túneles de aire caliente para el secado, máquinas destiladoras, etc) que permiten aprovechar casi en fresco los principios activos seleccionados.
- La posibilidad de un mejor control sobre posibles plagas, parásitos, etc.

Plantas Alimenticias: Sus fines son estrictamente comestibles aunque pueden poseer propiedades terapéuticas, tal es el caso del *ajo, berenjena, cebolla, coles, endivia, remolacha, etc*. Un hecho a destacar en el cultivo de plantas alimenticias, es el de poder sacar el máximo rinde de un determinado ejemplar, ya sea a través de factores hereditarios (por medio de selección de los mejores ejemplares) o extrínsecos (evaluación de las condiciones climáticas y edáficas inherentes a un determinado cultivo, mutaciones, hibridaciones).
De esta manera muchas especies han mejorado la concentración de sus principios activos. Por ejemplo, la *remolacha azucarera* ha incrementado bajo estas circunstancias su tenor en sacarosa del 7 al 20%. Debido a la importancia que adquieren las plantas alimenticias en la población mundial, es menester detallar que gran parte de ellas provino del continente americano. Lo ocurrido durante el intercambio de especies en la época de la colonización da buena cuenta de ello.
Como todos sabemos, el *maíz (Zea mays),* de origen mejicano, es el cereal más importante de América y junto al *trigo* y el *arroz* constituyen los pilares de la alimentación mundial. Por otra parte la *papa (Solanum tuberosum),* nativa del Perú, Bolivia y Chile, es otro de los vegetales indispensables en las economías regionales, al punto que brinda alimento no solo al ser humano, sino también al ganado, a través de los deshechos de su pulpa. Su cultivo durante las guerras ha salvado innumerable cantidad de vidas, habiendo

llegado a Europa en 1570. Otros cultivos propios de América son: *yuca, guacamote, tapioca, mandioca, cassava amarga, batata dulce o camote, cayena, etc.* Algunas de ellas adquieren importancia en la elaboración de bebidas alcohólicas. Así, mediante el proceso de fermentación de la *mandioca* se obtiene una cerveza ligera muy popular en Colombia, Venezuela y Brasil. Y por destilación de la *papa*, se obtienen extractos alcohólicos reforzantes para el vodka. Otra especie americana, de origen antillano, que se distribuyó a Europa, Asia y África es la *maranta de camote,* popularmente conocida como *sagú.* Su importancia radica en el contenido de harina que se obtiene de sus rizomas, los cuales son empleados tanto como alimento como pegamento. De igual manera, cobran importancia los tubérculos harinosos de la *achira* o *platanillo.*
También es importante destacar un pseudocereal que crece en la zona del Altiplano conocido como *quinoa.* Su alto contenido en hidratos de carbono y proteínas lo convierten en un apreciado alimento, habiendo sido fundamental para los habitrantes precolombinos. Actualmente se cultiva en India y Pakistán. Lo mismo puede decise del *amaranto,* otro pseudocereal con importantes propiedades nutricias (aporta proteínas de muy buena calidad, calcio y hierro). Con la harina de amaranto se están desarrollando importantes emprendimientos en comedores infantiles de algunas provincias del país, como es el caso de la ciudad de Reconquista (Santa Fe) donde la Asociación Argentina de Fitomedicina está promoviendo este tipo de desarrollos.


Quinoa


Amaranto o kiwicha

Otro grupo alimenticio importante es el de las *Cucurbitáceas* entre las que destacan las *calabazas,* al constituir una buena fuente proteica, además del importante valor biológico que contiene el aceite de sus semillas. También ricos en proteínas son los *frijoles,* los *porotos y* las semillas del árbol del *algarrobo,* el cual se cultiva también en la región mediterránea de Europa, en África y Australia. Por su parte, el *maní* o *cacahuate* también es una buena fuente de proteínas y aceites, cultivándose en casi todo el mundo. Lo mismo ocurre con el *girasol,* el cual es oriundo del sudeste de Estados Unidos y Norte de Méjico, el cual se cultiva ampliamente en Rusia, Bulgaria y Rumania. Su aceite es muy empleado como aderezo de ensaladas y con él se elaboran margarinas vegetales.
Las nueces brasileras conocidas como *sapucaia* y *cajú* son muy ricas en aceites. Con los frutos de este último se elaboran vinos, siendo cultivado en la zona del Mediterráneo, África y Asia. Otros ejemplos son la *piña* (de Islas Guadalupe, Brasil y Paraguay pasó al resto de los países tropicales), *añu* (de la región de los Andes a Europa y Asia), *arracacia* (de Centroamérica, Colombia y Bolivia hacia Europa y Asia), *chalote* (de Sudamérica a África), *guayaba* (de Centroamérica a África e India), *papaya* ó *mamón* (de Centroamérica a las regiones tropicales de África y Asia), *tomate* (hoy es casi universal), *zapote* (de México, Venezuela y Antillas hacia todo el mundo), etc.
Algunas plantas americanas tienen gran relevancia como condimentos y saborizantes, tales son los casos de *albahaca* (región tropical), *ají* (llamado *pimiento de Indias* o *chile), pimienta* (llamada *pimienta de Tabasco), almendro* (o *frijol Tonka), vainilla, zarzaparrilla, laurel, etc.*

Plantas para uso industrial: Vamos a remarcar también aquí la incidencia que tuvieron las especies americanas en el contexto global mundial. Por ejemplo, con los almidones provenientes del *maíz,* la *papa,* la *cassava amarga* y la *batata dulce* se elaboran manufacturas plásticas o fibras sintéticas para endurecer telas y fabricar pegamentos. Por su parte, los aceites de *girasol* y *lino* se entremezclan en la elaboración de algunas pinturas y lubricantes.
Un caso muy interesante es el del árbol del *caucho.* Colón hacen mención de él en su segundo viaje aunque no toma muestras. Más tarde el explorador francés La Condamine, en un periplo por el Amazonas ecuatorial, lo redescubre y lo denomina *cautchuc,* en concordancia al nombre que le habían conferido los indígenas: *cahuchu.* En 1735 es introducido a Europa, pero recién a partir de 1830 comienza a incrementarse su comercio gracias al descubrimiento de la vulcanización hecho por el norteamericano Goodyear.



Pero en 1875, sir Henry Wickman logra reunir 7 mil semillas que son enviadas clandestinamente a los jardines reales de Kew, en Inglaterra, y comienza así a expandir el comercio de *caucho* a territorios asiáticos, quebrando de esta manera con el monopolio americano asentado sobretodo en la ciudad brasileña de Manaos. El auge del caucho en Manaus había hecho que se construyera uno de los más hermosos teatros de lírica en el mundo. Otros árboles utilizados industrialmente son el *zapotillo* mejicano, con el cual se hacen las gomas de mascar, siendo además su fruto comestible.

La goma de *algarrobo (Prosopis spp.)* y la *brea (Caesalpinia spp.)* se utilizan para fijar color y sabor a los alimentos, pastas dentales, cosméticos y demás artículos de perfumería. Son muy utilizados en Europa, en especial en Inglaterra, Francia y Alemania. Las especies vegetales de las cuales se extraen colorantes tuvieron una gran incidencia en la economía mundial en épocas de la conquista. Entre ellas destacan: el *añil* (da una coloración azulada, cultivándose actualmente en India y Filipinas), el *palo de Brasil* y *palo de Campeche* (producen *hematoxilina,* sustancia empleada en la tinción de preparados histológicos), el *achiote* ó *urucú* (produce tintes amarillos y/o púrpuras con los cuales se colorean alimentos, cosméticos, bronceadores), etc.
De un parásito que ataca al *nopal (Opuntia sp)* se obtiene un colorante de color rojizo conocido como *cochinilla* muy utilizado en la tinción de prendas. Por ello es muy común infectar adrede sus cultivos.
El *bálsamo de tolú* o *Perú,* es un árbol americano que crece en las zonas tropicales que van desde México a Perú. Se utiliza para fijar color y sabor a perfumes, jarabes y jabones. Medicinalmente presenta importantes efectos hemostáticos por aplicación externa. Fue muy importante en la época de la conquista, a tal punto que llegó a cotizar en un determinado momento, su peso en oro. Se enviaba a Europa desde el puerto del Callao, en Perú (de ahí su denominación).
También tiene su importancia desde el punto de vista religioso, ya que con él se prepara el *crisma* (aceite usado en bautismos, confirmación o consagración sacerdotal) de la Iglesia Católica. A tal punto fue importante en este ritual que dos papas declararon como sacrílegos a todas aquellas personas que destruyera este árbol. Asimismo, el *bálsamo de Perú* también fue utilizado como sustituto de la *vainilla.*


Bálsamo de Perú

En otro orden de cosas tenemos la *trementina* utilizada en la elaboración de barnices, ceras, tintas y lubricantes, obtenida de una pinácea americana y muy utilizada en la actualidad en todo el mundo. Con similares aplicaciones figura el *bálsamo de copaiba,* el cual también presenta propiedades medicinales. Los *juníperos* brindan un aceite útil en la elaboración de jabones, desodorantes así como repelentes de moscas y polillas. Con el aceite de *maní* no solo se elabora margarina o mantequilla, sino también jabones.
Y por último no nos debemos olvidar el aporte maderero de los árboles con los cuales se fabrican muebles, instrumentos musicales, mangos de herramientas, papel, lápices, e incluso alimentos, como es el caso del *árbol del pan (Jacaratia dodecaphilla)* en Misiones (Argentina). La blanda madera de este árbol, nula desde el punto de vista industrial, ha sido aprovechada por el prof. Roberto Pascutti de la Universidad Nacional de Misiones, quien a través de una serie de transformaciones químicas, ha logrado elaborar alfajores, bombones, confituras y aderezos culinarios.

MÉTODOS DE REPRODUCCIÓN PARA CULTIVOS

El método de reproducción más frecuente es el que se corresponde con la siembra de las semillas, y se denomina ***vía sexuada***. Este método, a simple vista sencillo, debe guardar ciertos recaudos. Por ejemplo, hay semillas que sólo germinan por la acción de factores térmicos (frío, calor).

Otras, las muy pequeñas, lo hacen mejor si se les añade arena. Incluso, pocas especies son plantadas directamente en un lugar. En la mayoría de los casos se las cultiva en planteles o bajo techo y solo más tarde son trasplantadas a tierra. El otro método de reproducción se conoce como ***vía asexuada*** y utiliza por lo general determinadas partes de los vegetales superiores, por ejemplo, las partes subterráneas: bulbos (en el caso del *azafrán, escila),* tubérculos (*acónito, jalapa),* estolones *(valeriana, regaliz),* rizomas *(jenjibre, muguet),* etc.
También es frecuente realizar injertos, como en el caso de algunas *Solanáceas,* o por fragmentación de órganos subterráneos *(valeriana, ruibarbo*) ó de partes aéreas *(coca, vainilla*). En los vegetales inferiores (por ejemplo los *hongos),* la reproducción asexuada se realiza por una simple división del aparato vegetativo (tallo ó micelio) o por los órganos especiales (esporas, conidios).
Una particularidad que presenta la vía asexuada es que los nuevos ejemplares presentan el mismo genotipo que el de la fragmentación que les dio origen, lo cual permite trasmitir ciertos caracteres útiles a la futura descendencia. Y además, permite fortalecer la posibilidad de nuevas especies en vegetales poco fértiles como la *manzanilla romana.*

RECOLECCIÓN DE LAS PLANTAS MEDICINALES

Para obtener el máximo rendimiento de una planta debe tenerse en cuenta varios factores: la edad de la planta, órgano a considerar, día, hora y época de recolección de la misma ya que los principìos activos presentes pueden variar enormemente con extremos que van desde la ineficacia terapéutica hasta la toxicidad.
En el caso de la *belladona (Belladona atropa)* su alcaloide principal *(hiosciamina)* se forma en la raíz y luego se desplaza hacia la parte superior de la planta. En el primer año, los alcaloides se concentran mayoritariamente en el tallo. Durante el segundo año, los tallos comienzan a lignificarse, por lo que los alcaloides tienden a agruparse en las hojas y sumidades.
De esta manera, el tenor en alcaloides de las sumidades de la *belladona* es máximo en el momento de la floración y disminuye gradualmente a medida que maduran los frutos. Es por ello que conviene recolectar las sumidades floridas en el momento de la floración. En el caso de *Mentha x piperita* el contenido en *pulegon*a es relativamente alto en hojas de plantas jóvenes, siendo reemplazado por *mentona* y *mentol* durante el crecimiento de las mismas, alcanzando el máximo tenor antes de la floración. Otros cambios ocurren, por ejemplo, con *Vanilla planifolia*, cuyo máximo tenor en *vainillina* se alcanza ocho meses después de la polinización de la flor. Asimismo, existen otros tipos de recaudos que se han de considerar a la hora de recolectar una planta, los cuales se resumen a continuación:

1. Correcta **identificación** de la especie buscada ya que algunos ejemplares son fácilmente confundibles con otros. El peligro cierto aquí radica en recolectar de una presunta plantación, ejemplares que no son los verdaderos, los cuales pueden resultar tóxicos, tal como ocurre con algunos hongos venenosos y plantas o malezas invasoras. Debe tenerse en cuenta que si la gente se guía por los nombres populares de las plantas, se puede incurrir en gruesos errores con incidencia sobre la salud. Por ejemplo, se conoce en Argentina como anacahuita a la especie *Blepharocalyx salicifolia*, mientras que en Uruguay corresponde a *Schinus molle*.
   Cuando se busca recolectar melisa o toronjil (*Melissa officinalis*) para aprovechar sus propiedades sedantes, muchas veces nos encontramos con el toronjil silvestre (*Nepeta cataria*) también conocido como hierba de los gatos, y que tiene propiedades digestivas. De igual modo suelen confundir árnica europea (*Arnica montana*) con árnica mexicana (*Heterotheca inuloides*). Los tilos (*Tilia cordata* o *T. platyphyllos*) son especies en listadas en nuestra farmacopea, pero en el circuito comercial el que suele aparecer es *Tilia argentea*, considerada adulterante en Europa. Asimismo, en Centroamérica se conoce como *tilo* a la especie *Justicia pectoralis,* de propiedades antitusivas y expectorantes. Ni que hablar de las confusiones con las carquejas o el género *Lippia*, que requieren una ardua tarea para su correcta identificación.

2. Evitar terrenos muy fertilizados, como así también zonas que hayan sido rociadas con pesticidas o insecticidas. No es tampoco bueno iniciar cultivos donde se ha cultivado anteriormente soja, dada la desertificación del suelo que produce y la posibilidad de quedar residuos de glifosato.

3. No recolectar ejemplares que hayan estado expuestos al *smog* o *contaminación ambiental* como por ejemplo los aledaños a autopistas, carreteras o fábricas. Tampoco se han de recolectar ejemplares que estén en peligro de extinción. En muchos casos la explotación irracional debido a recolecciones desmedidas, pastoreo de animales, incendios, etc, han desvastado y puesto en peligro especies populares como la *peperina, poleo, cola de caballo, sarandí rojo o muña-muña.* De igual modo se plantea el caso con algunos árboles como el *tejo* y el *Ginkgo biloba* en Europa y Asia.

4. La mayoría de las hierbas medicinales disminuyen la concentración de sus principios activos pasado el año, por lo tanto se debe recoger solo la cantidad necesaria para doce meses de uso.

5. El mejor momento para recolectar las plantas en general es en las últimas horas de la mañana ya que la niebla o el rocío las pueden enmohecer. El tiempo seco y soleado facilita el posterior secado. Este detalle es importante sobretodo en el caso de las sumidades floridas (especialmente las plantas aromáticas), gomas, gomorresinas, látex, etc., que son deterioradas por las lluvias. En el caso de las plantas que contienen esencias, la mejor hora para recolectarlas es de madrugada, antes que salga el sol, ya que la salida del mismo provoca la evaporación de los aceites que se desean obtener.

6. Las **flores** conviene recogerlas recién abiertas o antes que la corola se abra por completo, ya que es el momewnto donde concentran mayor cantidad de principios activos. En casos puntuales, ciertas flores deben ser recolectadas cuando están a punto de mustiarse. Las flores del *romero* se recolectan en cualquier época del año, mientras que las de *árnica* solo en verano y las de *tusílago* tanto en primavera como en invierno. A menudo, muchas flores son recogidas en forma de botones (*rosa, naranjo);* o en capítulos cerrados (*semen-contra, piretro).* En el caso del *tilo,* se recoge la inflorescencia junto a sus brácteas; mientras que en el caso de la *amapola* se recogen sus pétalos. Del *azafrán* se utiliza el estigma y parte del estilo. En en supuesto de recolectarse flores para alimentación, el horario es indistinto siempre y cuando la flor ya esté abierta *(capuchina, caléndula, borraja, diente de león, etc).*

7. Las **hojas** pueden recogerse antes y durante la floración. Las que estén marchitas se descartarán. En ciertas ocasiones se recomienda utilizar las ***sumidades florales,*** es decir, las flores conjuntamente con sus hojas más próximas. Las *sumidades florales* ó *floridas* son cortadas con una hoz y constituyen la forma "bouquet" de las plantas de esencias o aromáticas. Por regla general, para las plantas herbáceas se prefieren las hojas recolectadas antes de la floración.



En ocasiones, se realizan dos recolecciones por año: una antes de la floración (donde se concentran en mayor cantidad los principios activos) y otra durante o después de la misma (como es el caso de la *belladona* y el *estramonio).*

Ciertas hojas, como las del *perejil,* se emplean frescas ya que con el secado pierden todo su sabor. Por el contrario, las de la *zarza* resultan aromáticas luego de fermentadas y no frescas. En el caso del *eucaliptus,* se opta por elegir las hojas de ramajes viejos.

Respecto a la época del año en que deben utilizarse las hojas de ciertas plantas, en primavera se aprovecharán la *acedera, aliso, convalaria, llantén, melisa, sauco, ulmaria, diente de león, violeta*; en verano *agracejo, abedul, cardo mariano, levístico, milenrama, tomillo;* en otoño *dulcamara* (también en primavera) y e invierno la *ficaria,* entre otras.

8. Las **cortezas** y **raíces** deben ser lavadas de tierra y debidamente trozadas. Las raices carnosas se cortan a lo largo para que sequen mejor. No conviene cortar raices muy jóvenes, sino cuando la planta haya llegado a su grado de madurez. En primavera y especialmente en otoño, son las épocas recomendadas para la recolección de raices. Por regla general, los órganos subterráneos de las plantas (raices, rizomas, tubérculos) se recolectan fuera del período vegetativo a efectos de obtener el máximo tenor de principios activos. Una época propicia para recolectar las raices es en otoño, cuando la parte aérea de la planta tiene poca vida y antes que el suelo se ponga demasiado duro para cavar.

Una excepción es el *diente de león,* cuya raíz se recoge en primavera. En el caso de raices muy reblandecidas, conviene desecharlas ya que su estado se debe a la alta reabsorción de la humedad del aire. Las cortezas conviene recogerlas al terminar el ciclo anual o antes de la floración. En el caso de los arbustos, se toman en otoño, en cambio la de los árboles, desde la primavera hasta el principio del verano, pero antes que ocurra la floración.
El método más apropiado es, en primer término, separarlas del tronco y quitarles el ramaje joven y grueso con un cuchillo de acero inoxidable (las cuchillas de hierro no se recomiendan por contener taninos). Posteriormente se sacude y se limpia para poder eliminar musgos e insectos, se las fragmenta (entre 2 y 5 cm) y se guardan. Nunca ha de recolectarse toda la corteza, ni franjas de corteza que rodeen por entero el árbol, a menos que se desee sacrificarlo.

9. En cuanto a las **semillas**, conviene recogerlas maduras, en el momento en que la planta comienza a secarse un poco. Suelen conservarse muy bien, bastando con solo un par de días para su secado. Si las mismas están encerradas en frutos dehiscentes *(adormidera, estrofanto)*, no hace falta esperar a que abran espontáneamente. Las únicas que se pueden recolectar del suelo son las de *castañas de Indias.* Los **frutos** secos son recolectados al estar casi maduros, pero tiempo antes de que caigan solos. Los **bulbos** se recogen una vez muertas las partes aéreas.

10. Los **tallos** se recogerán según su consistencia: *leñosos* en invierno, *herbáceos* antes de la floración. A veces es difícil evitar que una pequeña cantidad de tallos aéreos (o de rizomas) acompañen a las raices, como sucede con *polígala, rauwolfia* o *ipecacuana.* En estos casos, las farmacopeas fijan para muchas drogas un tenor máximo de materias orgánicas extrañas.

11. En lo referente a la recolección de ***savias*** y ***resinas*** las mismas convendrán efectuarse durante el otoño, en momentos en que la *savia* tiende a descender. Para su recolección se realiza una profunda incisión en la corteza y se vuelca a un recipinte. Es lo que se realiza habitualmente con la *savia* del *abedul* en las noches de otoño. En el caso de *savias* procedentes de plantas lactíferas, como la *lechuga silvestre* o la *celidonia mayor,* se exprimirá sobre un cuenco para su recolección. Cuando se trate *savias* corrosivas se deberán emplear guantes.

La recolección debe estar en manos de personas realmente capacitadas de la misma forma que quienes deban proceder a su expendio. En este sentido, la falta de conocimiento en cuanto a identificación y propiedades terapéuticas pueden llevar a confusiones tales como el de recolectar y vender *muérdago criollo* ó *"liguilla"* como antihipertensivo en lugar del *muérdago europeo.* Cabe destacar que el *muérdago europeo* (reconocido antihipertensor) no crece en Argentina y es reemplazado por la variedad local que es parecida fisonómicamente, pero de probable efecto contrario: es decir, hipertensor. Este desconocimiento pone en problemas al expendedor, en este caso el farmacéutico, quien suele ser consultado por el público.

CONSERVACIÓN DE LAS PLANTAS MEDICINALES (POSCOSECHA)

El paso posterior al de la recolección es el del secado y acopio. Estos pasos son muy importantes porque las condiciones de calor y humedad al cual son expuestas las plantas recién recolectadas pueden hacer variar sus principios activos. Además, contienen un alto tenor en agua el cual varía de acuerdo a la especie vegetal recolectada. En muy contadas ocasiones la planta se utiliza fresca, salvo cuando se trata de la extracción de los aceites esenciales. Es útil saber que la planta una vez cortada se marchita rápidamente, consumiendo en primer término sus reservas y continuando con un proceso de deshidratación, degradación enzimática y muerte celular.
Para poder mantener la integridad de sus principios activos, la planta recién recolectada debe perder su contenido acuoso, a efectos de impedir la acción enzimática y la proliferación de bacterias, lo cual se consigue a través de distintos procesos. Jamás habrán de guardarse las plantas frescas en sacos plásticos, ya que esto favorecería su rápida fermentación. Lo ideal son los canastos de mimbre aireados o forrados con papel absorbente.
El recolector sabe que las plantas frescas pierden mucho peso durante el proceso de deshidratación, lo cual hace que el rendimiento tenga gran variabilidad segun las especies, los órganos o la fecha de recolección.

De esta manera, de un kg de raices frescas terminan obteniéndose entre 250 a 300 gramos de sustancias secas. Un kg de cortezas frescas origina cerca de 400 gr de cortezas secas o deshidratadas, mientras que de un kg de flores u hojas frescas se obtienen 150 a 250 gramos de materia seca.

Métodos de Conservación de las Plantas

Generalmente los métodos de conservación tratan, entre otras cosas, de evitar la pululación de gérmenes o la fermentación de los productos recolectados. Sin embargo existen algunos pocos casos (en plantas aromáticas) donde se busca provocar la fermentación a efectos de obtener un determinado aroma. En el caso de la cáscara de *vainilla,* se forma *vainillina* a partir de la hidrólisis de los glucósidos integrantes, lo cual genera su aroma particular. Otras especies que son apiladas para que fermenten luego de su recolección, son las semillas de *cacao,* las raices de *genciana* (dedicadas a la licorería), hojas de *té* y de *tabaco,* etc. Fuera entonces de estos pocos casos de fermentación adrede, el resto de los procedimeintos tradicionales de conservación de plantas los podemos dividir en dos clases: *por inhibición enzimática* o por destrucción enzimática.

Inhibición Enzimática: Dentro de este método, uno de los más importantes es el **desecado**, el cual puede ser llevado a cabo bajo diferentes formas:

- Al aire libre y al sol.
- A la sombra y bajo abrigo.
- Secado por aire caliente y seco.
- A través de rayos infrarrojos.
- A través de estufas y al vacío.



Secado al sol en bandejas

El *secado al sol* se hace en terrenos expuestos a climas cálidos y secos. Por lo general se expone la totalidad de la planta con excepción de la raíz, sobre lienzos o bandejas. La exposición de la raíz al secado solar puede favorecer la aparición de hongos. El *secado a la sombra y bajo abrigo*, es uno de los más utilizados, siempre que no hablemos de grandes explotaciones industriales. Para ello, se fragmentan las partes de la planta y se colocan en lienzos o papeles dentro de grandes hangares. El *secado con aire caliente y seco,* es el mas usado en los países de clima húmedo y lluvioso; permitiendo obtener una temperatura y aireación constantes.

Se debe tener en cuenta que al comienzo del secado, si la temperatura es muy alta, genera la formación de botones costrosos en la parte superior del vegetal que obstaculizan la evaporación de agua situado en las parte inferior. La temperatura de secado es en general de 20-40º para las sumidades floridas y hojas, y de 60-70º para cortezas y raices. Estas temperaturas impiden la destrucción de las enzimas las cuales, al faltarles agua, quedan indemnes pero inhibidas de actuar.

Es común en el secado de plantas medicinales, la utilización de secadores con forma de túnel cuadrangular los cuales están construidos con ladrillos y disponen de dos puertas cerradas en cada uno de sus extremos. En uno de ellos, se coloca un aparato emisor de calor (horno, estufa a leña), en el otro, una chimenea de aireación; y por delante o detrás de la fuente de calor un ventilador aspirador. Dentro de este túnel de ladrillos se hacen deslizar unos carritos sobre rieles que llevan las bandejas conteniendo los vegetales seleccionados. Cada carrito penetra por una puerta y muy lentamente transita hasta el otro extremo (debe hacer el recorrido en unas dos horas) con lo cual se asegura un perfecto secado.

En el *secado con rayos infrarrojos,* se utilizan lámparas de filamento de tungsteno. Con este artilugio se obtienen frutas y legumbres deshidratadas. Por último, en algunos laboratorios se practica la *desecación en estufas y al vacío,* que permite trabajar con rapidez y en gran escala. Se utiliza por lo general en los extractos o aceites de origen vegetal.

Otro procedimiento de inhibición enzimática está constituido por el ***liofilizado* (ó *criodesecación*)**. Se trata de un proceso de sublimación, es decir, que el agua contenido en el vegetal a desecar es congelada, y pasa al

estado de vapor sin pasar por el estado líquido. Este proceso es muy costoso y se ha hecho extensivo a productos biológicos más que vegetales (opoterápicos, sueros, hormonas, etc).
También provoca la inhibición enzimática la exposición al *frío,* pero solo se utiliza para la conservación de alimentos y productos opoterápicos. Procedimientos como ***trituración con azúcares y sales neutras*** ó el empleo de ***inhibidores enzimáticos*** por lo general están en desuso.

Destrucción Enzimática: En ocasiones, los procesos antes mencionados pueden resultar insuficientes ya que las enzimas inactivadas pueden recuperar su capacidad si existieran condiciones de rehidratación o temperaturas adecuadas. Por tal motivo, se han creado métodos que aseguren la virtual "eliminación" de todo efecto residual enzimático y que a su vez estabilicen los componentes activos en forma definitiva. En el caso de las raices de *bardana* o *diente de león,* las enzimas constituyentes, al ser de naturaleza proteica, solo son destruidas a una temperatura igual o superior a los 80ºC, en un medio anhidro. Con el nombre de ***estabilización,*** se conoce aquel proceso que tiende a conservar en las sustancias deshidratadas las mismas propiedades de la planta fresca a fin de evitar trasformaciones, y utiliza todo aquello que pueda destruir una estructura proteica, como es el caso de las enzimas. Los métodos de estabilización no siempre son superiores al desecado y presentan inconvenientes, ya sea por su alto costo y porque requiere un estudio muy profundo del vegetal a exponer.

Destrucción por alcohol hirviente: Este procedimiento fue ideado por Bourquelot en la base que las sustancias proteicas si bien son solubles en agua no lo son en alcohol, ni a temperaturas cercanas al punto de ebullición. De esta manera, las plantas se introducen en un recipiente con alcohol etílico hirviente, lo cual permite destruir las enzimas, pero se priva al vegetal de los constituyentes solubles en alcohol que pudieran ser útiles farmacológicamente. Por ello no es un método apto para conservar vegetales enteros.
Este procedimiento resulta útil para la preparación de alcoholaturas o extractos estabilizados, los cuales se presentan así más activos que las tinturas de las sustancias secas, como es el caso de la *valeriana* o la *castaña de Indias.*

Empleo del calor húmedo: La estabilización puede ser llevada a cabo a través del *vapor de agua a presión en autoclave* (sólo aplicable a partes gruesas de las plantas, como ser raices, cortezas o maderas). Este método (preconizado por la antigua farmacopea francesa de 1949 para la *bardana, digital, castaño de Indias, cebolla albarrana* y *valeriana*) tiene varios inconvenienetes: resulta muy drástico para las partes frágiles de la planta; predispone a la coagulación de las proteínas; transforma en engrudo al almidón; es costoso y puede provocar alteraciones en plantas con principios activos volátiles. También se obtiene calor húmedo por *vaporización de alcohol en autoclave* (procedimiento ideado por Perrot-Goris en 1909) o utilizando diferentes solventes *(metanol, tricloroetileno, etc).*

Empleo de calor seco: La estabilización de las plantas puede ser llevada a cabo a través de la utilización de aire muy caliente, con temperaturas cercanas a los 100ºC, ó industrialmente, con temperaturas entre 300-800ºC durante un período muy corto de tiempo (segundos o minutos). La desventaja de este método radica en la posibilidad de destrucción de otros componentes (por coagulación de proteínas, volatilización de aceites esenciales, etc).

Otros: Se trata de métodos poco utilizados ya que presentan muchos inconvenientes y son muy costosos. Solo nos limitaremos a mencionar dos de ellos: las *corrientes de alta frecuencia* (ideado por Brunet y Laurent en 1945) y los *rayos ultravioletas* (ideado por Horhammer y Hansel en 1951).

Proceso de la Planta Deshidratada

La herboristería demanada actualmente que el troceado de hierbas se realice en fragmentos que midan entre 0,5 y 1,5 cm, las que se usan directamente en las tisanas simples o compuestas. Los sobrecitos que se venden listos para infundir presentan cortes entre 1 y 3 mm de longitud, llevándose a cabo con máquinas especiales preparadas con cuchillas de gran dureza y sistemas de enfriamiento propio.
El empaquetamiento final exige envases adecuados. Las hierbas medicinales una vez secas y troceadas se guardan al abrigo de la luz en bolsas de papel (solo por un muy corto plazo), tela plástica, hojalata o frascos

de cristal. Los que contienen aluminio protegen al contenido de la luz y evita la pérdida de aroma y de aceites etéreos, pero por su alto costo no es muy utilizado.
Un aspecto fundamental a tener en cuenta es el inherente a un perfecto etiquetado identificatorio, donde se especifique también lugar de origen y fecha de recolección. La rotulación como "Codex" indica que el producto envasado responde a las exigencias de las farmacopeas vigentes. El almacenamiento debe realizarse en lugares limpios, frescos, sombreados y bien ventilados por aire seco, donde la humedad relativa alcance un 40% y la temperatura promedie los 22ºC. Deberán preservarse de la luz solar directa y del polvo, como así también se mantendrán separadas unas especies de otras, sobretodo en el caso de las aromáticas, en la idea que no mezclen sus aromas.
Cuando no se cumplen los pasos previamente señalados y las plantas se almacenan en fardos, cajas de cartón o bolsas de papel, suelen incorporar un 10 a 12% de humedad con el consiguiente peligro de enmohecimiento, ataque de insectos, etc. Está terminantemente prohibido el almacenamiento prolongado, salvo el caso de algunas *Ramnáceas*, como la *cáscara sagrada* o el *arraclán,* que se dejan un año para que puedan perder sus propiedades drásticas.
Como en todos los órdenes de la vida, con las plantas medicinales también se recurre a adulteraciones o reemplazos no autorizados. En nuestro país ha sido frecuente la sustitución del *sarandí blanco* (reconocido antidiabético) por *"palo amarillo"* (de menor eficacia) o también el caso de reeemplazar *arenaria roja* (diurética) por *yerba meona.* Sin embargo, en este último caso, ciertos laboratorios lograron autorizar este reemplazo ya que la arenaria roja estaba en peligro de extinción.

Referencias

- Alonso J. (2004) *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Buenos Aires.
- Alonso J. y Copstaguta M. (2005). Fitoterápicos: calidad y uso adecuado. En: *Bioingeniería Farmacéutica.* Peretta M. (Ed). Editorial Panamericana. Buenos Aires.
- Amorín J. (1980) *Revista INF y B* 3 (5-6): 7-28.
- Amorín J, Michans de Sabatini X (1975) *Revista Farmacéutica de Bs.Aires* 117: 77-81.
- Cristiani L. (1973) *Revista Farmaceutica de Buenos Aires.* 115: 91-96.
- Doolittle R. (1996)*Tracing a new tree of life.* Science. Sunday Star. August 4.
- Largo R. y Ruiz de Sola F. (1987) *Hierbas Curativas.* Tratado de Medicina Natural. Edisan.
- Martínez M. (1988) *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina, Agricultura.* Edit Anaya.
- Montes M. (1991) Fitoterapia y Gerontoprofilaxis. *Natura Medicatrix.* 27: 27-29.
- Nadinic J. (1998) Pautas para el control de calidad de los fitomedicamentos. *Fitociencia* 2 (1): 29-30.
- Nájera M. (1989) La Herboristería en la República Argentina. *Manual Farmacéutico*. Pp.14-19.
- Roselló J. et al (1994) *Conocer las Plantas Medicinales.* Pág. 6-7. Editorial Oasis S.L. Barcelona.
- Schauenberg P y Paris F (1980) *Guía de las Plantas Medicinales.* Pág. 23-24. Edit. Omega.
- Wagner H. and Bladt S. (1996) *Plant Drug Analysis.* Springer-Verlag, Berlín.
- Valdés Castrillón B. (1988) *La flora iberoamericana.* Editorial Anaya. España.
- Wendelberger E. (1981) *Pequeña Guía de las Plantas Medicinales.* Pág. 13. Edit. Omega.

CONTROL DE CALIDAD EN PLANTAS MEDICINALES

Requisitos de Calidad

Hasta 1998 no existía en Argentina un marco apropiado para el encuadre de productos que contuvieran en sus preparaciones drogas vegetales. El cambio ocurrido en la legislación de Norteamérica a partir de 1994, que permitió el ingreso de hierbas medicinales en calidad de suplementos dietarios, hizo que no se registraran dichos productos en nuestro país como medicamentos y se siguiera el mismo lineamiento norteamericano.
El hecho de comprobar que muchas de esas fórmulas herbales contenían principios activos con actividad terapéutica y no siempre eran carentes de inocuidad, hizo que el ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) reviera la situación y adoptara un criterio similar a la legislación europea, la cual interpreta que las preparaciones que contienen drogas vegetales son consideradas medicamentos. Las exigencias para el registro en la categoría de **Medicamento Fitoterápico** requiere de una serie de requisitos que aseguren la calidad, seguridad y eficacia del mismo a través de ensayos farmacológicos (actividad del uso propuesto), toxicológicos y antecedentes de uso tradicional. Además se exigirá la identificación botánica, la caracterización química y bibliografía acompañante si fuese necesario.

Concepto de Calidad

Debido a la gran cantidad de metabolitos secundarios que generan la mayoría de las especies vegetales (de ellos solo algunos resultan ser los principales principios activos), poder realizar un perfecto control de calidad puede resultar algo complejo. Como bien decía el Prof. Nikolai Sharapin de la Universidad de Niteroi (Brasil), *“la calidad hay que construirla”*, por lo que deben implementarse una serie de pasos muy importantes que permitan obtener un producto de calidad, que de paso luego a la seguridad y eficacia del producto en cuestión. La calidad de un producto se define como el *"conjunto de cualidades de un fármaco determinados por la identidad, pureza, concentración, características físicas o biológicas o por el procedimiento de fabricación inherentes a la elaboración del mismo"*.
En el caso del *Panax ginseng*, su raíz contiene entre 10 y 15 compuestos de un mismo tipo (ginsenósidos) entre los cuales pueden existir diferencias o antagonismos en sus respectivas actividades biológicas, de ahí la importancia de estandarizar el tipo de constituyente que será etnido en cuenta en la formulación comercial. Incluso vegetales con principios activos bien conocidos como es el caso de la *Valeriana officinalis*, originan dudas en cuanto a saber cual de ellos es el responsable del efecto sedante (¿valepotriatos?, ¿ácido valeriánico?, ¿ ambos?).
En el caso de la *Matricaria chamomilla* (manzanilla) existen algunos quimiotipos que contienen *antecotúlido* (lactona sesquiterpénica) que en altas concentraciones origina reacciones alérgicas. Es por ello que a la hora de efectuar un control de calidad sobre una droga vegetal hay que evaluar tanto lo que se ha de considerar como positivo para el tratamiento, como aquello que pueda resultar negativo o tóxico.
Entre los factores que afectan la calidad de un producto vegetal diferenciamos los siguientes:

Quimiotaxonomía – Variabilidad Fitoquímica: Los estudios macroscópicos y microscópicos de las especies medicinales son fundamentales a la hora de una correcta identificación botánica. Estas descripciones forman parte de la monografía de las plantas que integran las farmacopeas en los diferentes países. Sin embargo, y a pesar de haberse logrado una correcta identificación botánica, se tendrá en cuenta que existen casos en donde una misma especie puede presentar varios quimiotipos diferentes, esto es, concentraciones de principios activos disímiles, lo cual puede estar emparentado con el suelo, el clima o factores genéticos de la propia planta. Es lo que sucede por ejemplo con el aceite esencial de *tomillo,* que puede tener hasta catorce quimiotipos diferentes.

Factores Geográficos: En lo que respecta a plantas cultivadas fuera de su hábitat tradicional, la concentración y/o constitución de principios activos puede modificarse sustancialmente. En el caso de *Cannabis sativa* (marihuana), si se cultiva en Inglaterra no produce su principal activo: el *tetrahidrocannabinol.* En su lugar produce *cannabidiol*, de actividad muy inferior. Otro ejemplo es la *Stevia rebaudiana* (yerba dulce), la cual si se cultiva en Paraguay (su hábitat natural) genera rindes de *esteviósido* cercanos al 12-13%, en tanto que si se cultiva en China, el *esteviósido* apenas alcanza el 5%.

En plantas como la genciana (*Gentiana lutea*), la producción de esencia aumenta en condiciones de altitud, pore el contrario, plantas del llano llevadas a la altitud hace que desciendan sus activos (por ejemplo la esencia en el tomillo, o los alcaloides en el acónito y la lobelia).

Condiciones Climáticas: Las condiciones climáticas pueden modificar sustancialmente la conecntración de activos. Por ejemplo, la *nicotina* obtenida de *Nicotiana tabacum*, alcanza su máximo tenor con temperaturas de 20°C. En zonas tropicales, las intensas lluvias pueden hacer perder principios activos por efecto macerativo sobre hojas, raíces o tallos. Donde abunda el sol, las especies producen mayor cantidad de alcaloides (quina, belladona, hioscina, estramonio), en cambio con las lluvias o días nublados, la concentración de alcaloides desciende.
Habrá de tenerse en cuenta que la concentración de aceite esencial en las plantas es mayor en zonas de clima tropical. En días largos, la concentración de *mentol, mentofurano* y *mentona* aumenta en *Mentha x piperita*.



En cambio en días cortos (menos sol) el componente mayoritario es el *mentofurano*. Las especies que requieren de abundante sol se denominan *heliófilas* (digital, adormidera, lavanda), en tanto las que requieren sombra se denominan *heliófobas* (*Hydrastis canadensis*). El porcentaje de cumarinas del guaco (*Mikania glomerata)*, una especie muy apreciada como antitusiva, alcanza el 0,58% cuando el cultivo está a pleno sol. Si en cambio la planta crece bajo la sombra, las cumarinas solo alcanzan un 0,18%.
Algunas plantas no resisten temperaturas bajas (por ejemplo, la planta del cacao puede morir con temperaturas menores a los 3°C). En cambio, algunas plantas bianuales como el *digital*, requieren que el primer año sea frío, para así poder florecer y fructificar el segundo año.

Plantas silvestres o cultivadas: Hace algunos años existía cierto consenso general que aseguraba que las plantas silvestres, salvo excepciones, concentrarían mayor cantidad de principios activos que las cultivadas. Debe recordarse que aquellas plantas silvestres que crecen a orillas de caminos o vías férreas deben evitar ser recolectadas debido a sus índices de contaminación. En la actualidad, la industria farmacéutica prefiere obtener sus materias primas de ejemplares cultivados, lo cual le asegura una uniformidad de principios activos en consonancia con un mismo ciclo vegetativo para las plantas que allí se cultiven. Los suelos donde se cultiven las plantas deberán ser correctamente elegidos, evitando hacerlo en tierras donde se haya previamente cultivado especies transgénicas o que hayan tenido fertilizantes o pesticidas no identificados (por ejemplo, cultivos de soja). Los suelos ricos en humus y provistos de partículas finas son más fértiles que aquellos que no los contienen.

Órgano o parte usada: Detalle fundamental a la hora de obtener réditos terapéuticos de una especie. No es lo mismo emplear medicinalmente la hoja de *Ginkgo biloba* que la corteza. Sin embargo existen algunos casos en que por la adecuada distribución general de un determinado principio activo, pueda emplearse la planta entera. Es lo que ocurre con la espirulina, drosera, hongos, etc.

Época de recolección: Algunas especies se deben recolectar en primavera y otras en el invierno, por variación en la concentración de sus principios activos. En el caso del ruibarbo, no contiene antraquinonas en invierno (sí antranoles que en el verano se oxidan a *antraquinonas*). En las hojas jóvenes de la menta predomina la *pulegona*, mientras que en las maduras: *mentona* y *mentol*. La concentración máxima de *morfina* en cápsulas de adormidera es a partir de los 17-21 días post-floración. Respecto a la belladona, su alcaloide principal *(hiosciamina)* se forma en la raíz, y luego se desplaza a las partes áereas. Los tallos verdes en el primer año son más ricos en alcaloides que las hojas, pero en el segundo año se lignifican, siendo en este momento mayoritarios en las hojas. Las farmacopeas estipulan que el máximo de alcaloides ocurre durante la floración de la belladona.

Otras: Diferencias en el procesamiento al cual se somete la planta, o las condiciones de almacenamiento, donde pueden existir condicionantes de humedad que alteren la calidad del producto final. El tenor de humedad en plantas frescas oscila entre el 60-80%, mientras que en plantas secas, no debe sobrepasar del 12%. La temperatura al cual se somete a las plantas en el proceso de desecado debe ser inferior a los 60°C. En el caso de aceites esenciales será inferior a 40°C y en el caso del digital será inferior a 50°C. Finalmente, las bolsas de papel en el almacenaje de una planta pueden alcanzar a absorber entre 10-15% de humedad.

Concepto de Seguridad y Eficacia

Luego de constatada la *calidad* de una materia prima, la *seguridad* y *eficacia* se sustentan a través de estudios farmacológicos y toxicológicos experimentales tanto *in vivo* como *in vitro*, ensayos clínicos o aval de uso tradicional complementado con estudios de toxicidad aguda y bibliografía acompañante. Si bien están intimamente relacionados, ambos términos, deben distinguirse:

Seguridad: Está relacionada con la inocuidad del producto, ausencia de efectos adversos o tóxicos y uso apropiado del mismo. Más allá de tratarse de productos naturales, y de tener menor impacto de adversidad que muchos productos de síntesis, las plantas medicinales no son sinónimo de inocuidad.
En octubre de 1998 se crea en el área de evaluación de Plantas Medicinales del INAME (Instituto Nacional del Medicamento) el comité de Armonización para la Inclusión/Exclusión de Drogas Vegetales, el cual tendrá a su cargo evaluar las especies que puedan ser empleadas con seguridad en forma de tisanas o preparados hidroalcohólicos que contengan no más de un 30% de alcohol. Estas hierbas constituirán un “listado positivo” y podrán ser registradas con el aval de”Uso Tradicional”.

Eficacia: Está relacionada con la constatación de la actividad biológica esperada, en la cual está implícito el conocimiento de los principios activos que constituyen la droga vegetal. Por ejemplo, el efecto cardiotónico de los heterósidos de *Digitalis lanata*. Cabe señalar que la actividad de una droga vegetal no necesariamente debe ser igual a la de su principio activo aislado, ya que en la primera coexisten muchas sustancias que pueden atemperar o sinergizar efectos de la segunda.
Un problema que se repitió a lo largo de mucho tiempo fue la escasez de ensayos clínicos que pudieran demostrar la actividad terapéutica de una especie. La falta de interés de la industria farmacéutica por los altos costos de los ensayos y el escaso retorno económico de un producto no patentable seguramente incidieron.
El aval para cada uno de estos productos depende de la legislación de cada país ya que para algunos sólo son tenidos en cuenta estudios farmacológicos y ensayos clínicos; mientras que otros consideran el uso tradicional consistente acompañados de estudios de toxicidad aguda. En Argentina este último criterio se ha tenido en cuenta, dependiendo si el producto es nacional o importado, si existen similares en el país o si proviene de países con alta vigilancia sanitaria.

PASOS A SEGUIR EN EL CONTROL DE CALIDAD DE UN MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Estos pasos pueden dividirse de la siguiente forma:

Muestreo: Consiste en tomar una muestra que sea representativa del lote a analizar, manteniendo su homogeneidad, uniformidad e integridad. Para el posterior estudio de identificación macro y microscópica, se cotejará con una *muestra patrón*.

Ensayos de pureza: Los mismos se realizan a efectos de determinar que no existan otras partes de la planta, hongos, levaduras, materia orgánica, larvas, insectos, restos de pesticidas, arcilla, tierra o cenizas. La determinación de diferentes tipo de cenizas tiene por objeto reconocer las cenizas fisiológicas de las originadas por materia extraña (tierra, arena, cenizas no fisiológicas). Tampoco deben contener altos índices de humedad (8-14% según farmacopeas) o que impida la conservación del material. Un exceso de humedad puede producir deterioro, por crecimiento bacteriano, de otros microorganismos y la posterior hidrólisis de los compuestos activos.

Control higiénico - Análisis microbiológico: Los elementos tóxicos o contaminantes pueden ser *intrínsecos* (junto a algunos principios activos pueden existir metabolitos tóxicos propios de esa misma especie) o *extrínsecos* (presentes durante la etapa de conservación, elaboración, por accidente o por adulteración). En general podemos decir que todas las hierbas recolectadas tienen cierto grado de contaminación microbiano, por lo que deberá fijarse los límites de aceptabilidad de acuerdo al germen que se trate y a la forma de administración (tópica u oral).

Germen	Infusión	Fitot. oral/tópico
Aerobios mesófilos	$<10^7$ UFC/g	$<10^4$ UFC/g
Hongos y Levaduras	$<10^4$ UFC/g	$<10^2$ UFC/g
Enterobacterias	$< 10^4$ UFC/g	$<10^2$ UFC/g
Aflat. Totales (B1-2 G1-2)	< 20 µg/kg	Ausencia
Aflatoxina B1	< 5 µg/kg	Ausencia

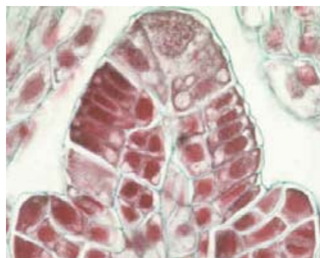
Nota: UFC indica Unidades Formadoras de Colonias.

Para las infusiones y medicamentos fitoterápicos de uso oral deberá existir ausencia en un gramo de *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Salmonella spp. y microorganismos sulfitorreductores*. En uso oral o tópico deberá haber ausencia de *Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus aureus*. En el control de micotoxinas se tienen en cuenta los metabolitos secundarios de *Aspergillus flavus* (aflatoxinas) debido a que por su estructura de benzofuranoisocumarina pueden originar desde hepatotoxicidad hasta cáncer de hígado.
Otros contaminantes son los pesticidas, agentes fumigantes, metales pesados (plomo, cadmio, arsénico, titanio, mercurio, etc) o sustancias radioactivas (Cs 134-137, Ru 103) para los cuales las farmacopeas no establecieron límites precisos aplicándose para el caso las disposiciones de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación, siendo estos límites los mismos que se aplican para los alimentos.
Respecto a metales pesados o radioactivos existen disposiciones de la ONU para la Agricultura y Alimentación (FAO) o de la OMS para los alimentos. Una técnica bastante sencilla para medir la presencia de aflatoxinas ha sido convalidada por el INAME y es la ***Cromatografía Bidireccional***. Para la valoración de *aflatoxinas* se recurre a métodos espectrofotométricos o dosaje con anticuerpos monoclonales.

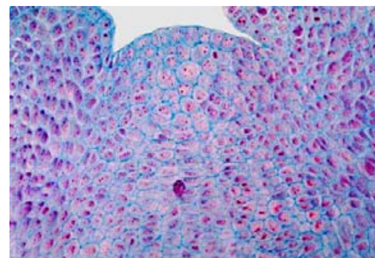
Identificación y Valoración de Principios Activos: Una vez finalizados los ensayos de pureza y control higiénico se procede a realizar los ensayos de identificación y valoración de principios activos, los cuales comprenden:

Análisis Macroscópico, Microscópico y Caracteres Organolépticos: El análisis de identificación se realizará en primera instancia versus una *droga patrón* obtenida de tres muestras recolectadas en la zona y en diferentes épocas del año. Para las drogas enteras o picadas, el método de examinación macroscópica es el sugerido, pero si ya se encuentran molidas el método microscópico es el indicado. En los casos de adulteración se suelen emplear drogas de menor calidad biológica o más económicas (*jenjibre* por *ginseng*; o *Mentha crispa* por *Mentha piperita*). En ocasiones la adulteración es accidental, ya sea por desconocimiento o inexperiencia del recolector. Algunas veces han existido reemplazos autorizados de especies en peligro de extinción.

Estudio microscópico de tallo de Equisetum arvenses



Estudio microscópico de la hoja de Ginkgo biloba



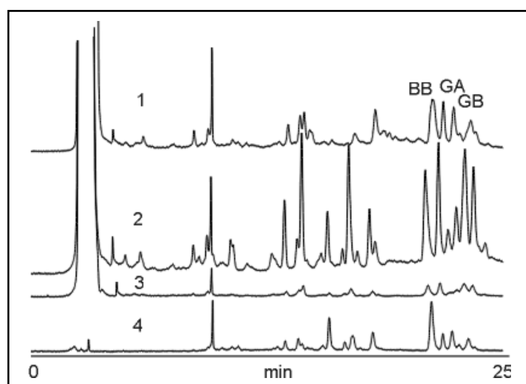
Ensayos Físico-Químicos: Comprenden caracterización de grupos químicos o ensayos específicos como por ejemplo *índice de espuma y actividad hemolítica para saponinas, índice de hinchamiento para mucílagos, ínidice de amargor para sustancias amargas, etc.*

Ensayos de Valoración de Principios Activos: Para el análisis cualicuantitativo de una materia prima vegetal las herramientas analíticas más utilizadas incluyen principalmente Análisis Cromatográficos: **Capa Delgada** (**TLC:** Thin Layer Chromatography), **HPLC** (Cromatografía Líquida de Alta Perfomance) o **CG** (Cromatografía Gaseosa). Otros procedimientos utilizados en igual o menor medida son: **Espectrofotometría UV** (puede combinarse con las anteriores), **Espectroscopía Infrarroja de Trasformación Fourier** (**FTIR**) y de **Masa** (**EM**) o combinaciones (**HPLC-EM; GC-EM**), etc.

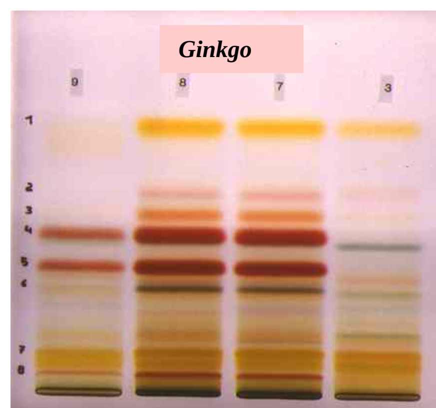
La TLC es una técnica analítica confiable que nos permite identificar las hierbas y medir su calidad. Se separan los componentes de un extracto de la hierba usando procedimientos de adsorción y acción capilar. Estos componentes se emplean para manchar un plato y la intensidad de las manchas representa la concentración de cada componente en el extracto.

El **HPLC** es una técnica computarizada que permite analizar los ingredientes de una mezcla. Se coloca una muestra disuelta de una mezcla en la unidad del analizador automático y se bombea a través de la columna analítica. Así la mezcla se separa en diferentes componentes (vitamínicos, herbarios, etc), en tanto el detector mide la cantidad de cada componente de la mezcla. Por ejemplo esta técnica permite medir el volúmen de *partenólidos* de una muestra de *Tanacetum parthenium* (especie antimigrañosa)o el volúmen de *efedrina* en *Ephedra sinensis*.

La **CG** permite separar los componentes individuales de mezclas complejas de compuestos. Se coloca una muestra de la mezcla en la máquina donde se calienta y se convierte en gas. Este gas comienza a transitar por el mecanismo tubular del aparato, permitiendo que los elementos individuales de la mezcla se separen y se adosen en una capa especial que tiene el tubo. Estos elementos separados entran en una unidad detectora llamada espectómetro de masas, el cual traza los elementos individuales y permite identificar el compuesto.



HPLC de hoja de *Ginkgo biloba*
Ref. 1: Bilobálido; 2: Ginkgólido A; 3: Ginkgólido B



Ejemplo de Cromatografía en Capa Delgada (TLC)

Referencias

- Alonso J. (2006). *Curso de Fitomedicina a Distancia*. Edit. Fitociencia. Buenos Aires.
- Machado Rocha L. (2000). Control de Calidad de Productos Fitoterapéuticos. En: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos.* Autor: Sharpain N. Convenio Andrés Bello. Cyted.
- Sharapin N. (2000). *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterápicos.* CYTED. Convenio Andrés Bello.
- Trease G. and Evans W. (1991). *Tratado de Frmacognosia.* 13ª Ed. Edit. Interamericana.
- Wagner H. and Bladt S. (1996) *Plant Drug Analysis.* Springer-Verlag. Berlin.

IMPORTANCIA DEL
DEL SUELO Y EL CLIMA

SUELO

El *suelo* es consecuencia de la interacción entre las rocas, que aportan los materiales primarios, y los agentes externos: la atmósfera, el agua y los seres vivos, los cuales alteran y disgregan los minerales de la roca madre, creando así una superficie apta para el crecimiento de las plantas y el desarrollo de los ecosistemas. A pesar que el hombre ha ideado técnicas de cultivo sin suelo (conocidas como *hidropónicas)*, o que existan plantas parásitas y algunos líquenes que crecen sobre rocas, la gran mayoría de especies requieren del suelo para su supervivencia.

En la capa superficial de la tierra encontramos los principales nutrientes para la planta, siendo ese el sector apto para removimientos del terreno o para el sembrado de semillas. Es en este lugar donde se encuentra la materia de descomposición orgánica provenientes de la acción bacteriana (conocida como *humus)* que le da riqueza de elementos de los cuales la planta se nutrirá. En general, se puede afirmar que los colores oscuros de suelo son indicadores de riqueza en *humus.*

La presencia de microorganismos en el suelo contribuye en gran medida al desdoblamiento de sustancias nitrogenadas indispensables para el desarrollo de la planta. Por ejemplo, la familia *Leguminosas* mantiene cierto tipo de simbiosis con el *Bacilus radicicolas* resultando beneficioso para ambos simbiontes desde el punto de vista nutricional. El empleo de fertilizantes agroquímicos no ha hecho más que alterar el equilibrio biológico que rige en cada suelo, haciendo más vulnerables a las plantas respecto a las plagas. La acumulación de restos vegetales en descomposición (*turba),* cuando es muy fresca o reciente, no contribuye demasiado al enriquecimiento del suelo, dependiendo el mismo de la presencia bacteriana.



Es por ello que la utilización de abonos, como el estiércol, son los preferidos ya que han sufrido descomposiciones bacterianas, contribuyendo a la formación de humus en mayor medida que los abonos en su estado natural: *pajas, restos de cosechas, abonos verdes*, etc. La importancia del abono del suelo puede influir, por ejemplo, en el efecto sedativo de la *Valeriana officinalis*. La capa cultivable del suelo está representada por un 50% de materiales sólidos (45% de sustancias minerales y un 5% de materia orgánica), 25% de agua y otro 25% de aire. Levemente por debajo de la capa superficial se encuentra la zona *iluvial*, que es la que concentra gran cantidad de óxido de hierro y aluminio, carbonatos, sulfatos de calcio y arcilla. Estos elementos pueden provenir de la capa superior o de estructuras más profundas.

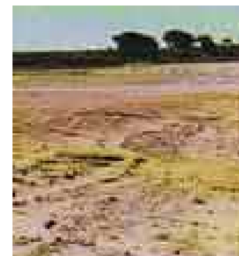
En las capas más profundas de la tierra, el *humus* va desapareciendo, las aguas infiltrantes y la aireación también lo hacen, lo que da lugar al predominio de los fragmentos de roca madre. Este tipo de conformación muchas veces llega a terrenos superficiales, dando origen a los suelos secos o desérticos muy poco aptos para los cultivos. La transformación del humus en compuestos inorgánicos o minerales es mayor en climas cálidos y húmedos (como los bosques tropicales) que en climas templados o secos.

Una de las maneras de clasificar los suelos es a través de su análisis granulométrico, es decir, de acuerdo al contenido en partículas elementales que posea: *arena*, *limo* y *arcilla*. En una cuarta categoría se incluye al componente *calcáreo*, sólo cuando éste alcanza una concentración superior al 5%, denominándolo siempre a continuación de uno de los tres componentes principales, por ejemplo: suelo *arcillo-calcáreo, limo-calcáreo*, etc.

Plantas	Tipo de Suelo
Oxilófitas	Ácido
Calcófitas	Alcalinos
Halófitas	Salinos
Psammofitas	Arenosos
Litófitas	Superficie rocosa
Casmófitas	Grietas de roca

Clasificación de las plantas según el tipo de suelo

Suelos arenosos



Se trata de terrenos sueltos, en donde el gran tamaño existente entre partícula y partícula permite discurrir el agua y el aire (esto les confiere un buen drenaje y una buena aireación). Es por ello que retienen poca humedad y tienden a secarse con rapidez. La insolubilidad de sus componentes les confiere un bajo poder nutritivo o fértil, sin embargo, la arena suele ser asiento de partículas de mayor actividad. Los *suelos limosos* contienen partículas fragmentarias muy pequeñas provenientes en mayor parte de la arena. Es característico de lagos, pantanos y aguas marinas. Suele estar asociado a la arcilla en muchas ocasiones, confiriéndole a ese suelo poca movilidad del agua y del aire. Suelen ser ricos en sílice, mineral éste importante en la solidez y estructura futura de la planta.

Suelos arcillosos

En los *suelos arcillosos*, el elemento fundamental, como la palabra lo indica, es la *arcilla*. Conformada por partículas minerales inferiores a las 4 micras, son sus constituyentes más importantes: la *vermiculita* (con elevada capacidad para retener cationes, gran fijadora de amonio), la *montmorillonita* (su alta capacidad de expansión al humedecerse le confiere impermeabilidad y "pegajosidad" al suelo, pero al desecarse lo agrieta), la *illita* y la *caolinita* con similares propiedades a la anterior, pero más atenuadas. En los trópicos predominan la *caolinita* y la *montmorillonita*.



Los suelos arcillosos caracterizan por tener poca penetración del agua (son impermeables), de rápido encharcamiento, carecen de porosidad y de buena aireación. Se apelmazan fácilmente y tienden a formar costras, todo lo cual dificulta el drenaje y el laboreo. Se originan, por lo general, en ambientes marinos o lagunares a partir de los minerales procedentes de la meteorización de rocas alumínicas. La arcilla constituye el coloide inorgánico más importante de los suelos, dando lugar a la formación de partículas muy activas, debido a su capacidad de captar cationes. Así, en las regiones húmedas, los cationes mayoritariamente adsorbidos son el *hidrógeno* y *calcio* y en menor medida *potasio, magnesio* y *sodio*.
En las regiones áridas se adsorben en primer término *sodio* y *potasio* y, en menor medida, *calcio, magnesio* e *hidrógeno*. El aspecto granular del suelo está en relación al predominio del calcio, el cual forma en presencia del humus y otros agentes cementantes, estructuras granulares estables.
Las arcillas le confieren al suelo la característica de plasticidad a efectos de ser moldeados más fácilmente, y además, las características de cohesión (al estar poco hidratadas), hinchazón y contracción (cuando por el contrario están bien hidratadas, sobretodo debido a la presencia de *sílice, sodio* y *magnesio*). Como regla general se acepta que las arcillas silicatadas predominan en los suelos de las regiones templadas y frías, mientras que las que contienen óxidos hidratados de hierro y aluminio abundan en las regiones tropicales. La importancia de las arcillas radica, entre otras cosas, en el uso medicinal que el hombre les confiere, sobretodo en lo que respecta al tratamiento de *acné, eczemas* y demás enfermedades de la piel.

División de los Suelos

Desde un punto de vista estructural, los suelos se pueden dividir en:

- Horizonte A
- Horizonte B
- Horizonte C

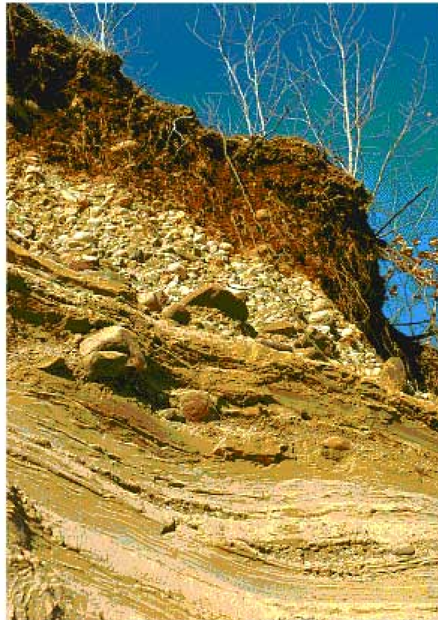
El *horizonte A* corresponde a la capa externa o superficial. Es la capa arable y por ende, la más fértil. Constituye el engranaje fundamental de la agricultura, debido a la riqueza en microorganismos y humus (material orgánico en

descomposición). Es en esta zona donde la vida microbiológica transforma los nutrientes y los elementos esenciales hacia una forma alimenticia asimilable para la planta. El *horizonte B* es la capa inferior en donde se almacenan los nutrientes del horizonte anterior que han sido movilizados por el arrastre del agua. El componente mineral se encuentra muy desmenuzado, dando por lo general un tono rojizo, debido a la acumulación de óxidos de hierro y aluminio. Finalmente el *horizonte C* representa el suelo original, es decir, representa a la roca madre que dio origen a las capas anteriormente descriptas, luego de ser modificada y transformada por los procesos naturales.

Horizonte A

Horizonte B
subsuelo

Horizonte C
roca madre en
erosión



Nota: No se deberá omitir la acción de degradación que sufren los suelos a través de elementos erosivos como el viento y la lluvia. Estos agentes son virtualmente destructivos en aquellos sitios en donde la cubierta natural de vegetales (por ejemplo bosques o praderas) se ve perjudicada por el demonte, el sobrepastoreo o por aradura inadecuada, todo lo cual lleva a la pulverización y voladura del suelo. Otro factor importante es el pH del suelo, del cual derivará la futura adaptabilidad de una planta. De igual manera la altitud contribuye a influir en la producción de determinados principios activos, en especial con los aceites esenciales.

CLIMA

El clima es un factor determinante del tipo de plantas que habitará una región, siendo así que existen tres ecosistemas terrestres principales: los *desiertos,* las *praderas* y los *bosques.* El nivel de precipitaciones y la temperatura son dos factores fundamentales para determinar qué tipo de vegetación crecerá en cada lugar. Cuando las precipitaciones anuales no alcanzan los 250 mm, el ecosistema será desértico ó árido; entre 250 y 700 mm. anuales (semiaridez) corresponde a las praderas y finalmente, más allá de los 700 mm. anuales se conforman las zonas de bosques.
Las temperaturas medias y las estaciones determinan la clase de desierto, pradera o bosque que se generarán. Por ejemplo, una temperatura media mensual por encima de los 21 grados determinará desiertos cálidos, praderas tipo sábana, o bosques tropicales. En cambio en las latitudes medias, las temperaturas invernales por debajo de los 0ºC condiciona el cremiento vegetal, provocando estados de latencia (mantenimiento sin crecimiento).
Uno de los principales problemas que afronta la agricultura es la regulación del agua, siendo fundamental saber manejar el suelo para evitar el escurrimiento causante de la erosión hídrica, la percolación que profundiza los elementos nutritivos lejos del alcance de las raíces y la evaporación que hace descender el nivel de reservas útiles para las plantas. Por otro lado, el exceso de agua (zonas muy lluviosas) acidifica y *lava* al suelo empobreciéndolo, facilitando así la propagación de enfermedades criptogámicas y arruinando muchos cultivos, por lo que se tejen estrategias tales como la sistematización del terreno y la realización de drenajes perimetrales.

Principales Ecosistemas

Con el correr del tiempo las especies vegetales han evolucionado en hábitats que le fueron propicios o al cual se han adaptando a través de los años constituyendo verdaderos *nichos ecológicos.* En principio, cada especie ocupa su lugar o espacio (bosques, praderas, desiertos), no obstante, se observan casos de competitividad en donde puede haber yuxtaposición de nichos. Hay muchos factores que pueden modificar el ecosistema. Por ejemplo, la cantidad de sol que llega a las plantas varía con la latitud, lo cual influirá en la fotosíntesis.
El sol proporciona el 99,99% de toda la energía radiante para la vida terrestre. El 0,01% restante proviene del calor contenido en el planeta. La energía solar, una vez que atravieza la atmósfera, es parcialmente absorbida, dispersada y reflejada por el vapor de agua, siendo sus rayos ultravioletas dañinos neutralizados por la capa de ozono.
Muchos ecosistemas actuales deben su aspecto y extensión a perturbaciones regulares como el fuego o el pastoreo, los cuales reducen la altura de la vegetación (los bosques altos se hacen más bajos, los bosques arbóreos se transforman en bosques arbustivos, etc), reemplazan la vegetación leñosa por praderas, promueven especies o comunidades inflamables o reducen la biomasa. Por ejemplo, las sábanas, las praderas, los bosques de coníferas, los eucaliptales de Australia y los bosques arbustivos del Mediterráneo son evidencias de ecosistemas que dependen de este tipo de perturbaciones, aún de manera mayor que la influencia del agua y los recursos edáficos.
Por otra parte los factores climáticos pueden influir en la reproducción de las plantas. Más de un tercio de las especies de los bosques templados pueden volver a germinar luego de un huracán. De igual modo acontece con la mitad de las especies de la selvas tropicales. Si bien los huracanes, tormentas o ciclones pueden augurar un problema de devastación irreparable, las especies capaces de germinar reconquistan rápidamente las regiones desvastadas. En el caso de árboles pertenecientes a bosques altos, los mismos poseen retoños capaces de germinar a partir de las antiguas raíces.
En las zonas arbustivas de la Ciudad del Cabo (Sudáfrica), el 52% de las especies leñosas vuelven a germinar después de un incendio, lo cual es típico en el caso de las *proteas*. En tanto, en el matorral chileno, el 100% puede volver a hacerlo. De hecho, se acepta que un incendio rápido es benéfico para los pastos, pues estimula el crecimiento de nuevos vástagos e incrementa su valor nutritivo. Si bien los bosques arbustivos adaptados al fuego hacen presuponer especies multirresistentes, en la realidad no es tan así. Se ha visto que estas plantas tienen menor cantidad de granos, su ciclo madurativo es mucho más lento y la cantidad de retoños capaces de regerminar es muy escasa.


Proteas

Por todo esto algunas medidas relacionadas a la conservación de especies pueden resultar controvertidas. La prohibición de quemar algunos ecosistemas ha conducido al envejecimiento de las especies adaptadas a las perturbaciones o a la invasión de estas mismas especies hacia ecosistemas abiertos. En la cuenca mediterránea se ha acusado a las cabras (algo que viene aconteciendo desde la época de Platón) de erosionar el ecosistema y de alterar el paisaje, lo cual derivó en 1992 en la prohibición de la Comunidad Económica Europea de subvencionar a los criadores de cabras. Sin embargo, las cabras cumplen un papel importante ya que contribuyen a mantener una rica flora herbácea al eliminar la parte superior de la vegetación.

Bosques Tropicales

En las zonas calurosas vecinas al trópico donde son abundantes las lluvias, se encuentran los *bosques monzónicos y las selvas tropicales,* los que en su conjunto se conocen como *bosques tropicales*, quienes albergan la mayor cantidad de especies vegetales del planeta en sus casi 40 millones de kilómetros cuadrados de extensión. Los *bosques monzónicos* (ubicados en el sur de Asia principalmente, oeste de México, oeste de América Central, oeste de Colombia, Venezuela, este y sur de Brasil) caracterizan por tener un período de sequedad (una media pluvial de 1.500 mm anuales), en donde sus árboles no alcanzan gran altura, y la caída de sus hojas constituyen un arma de supervivencia en las estaciones secas, las cuales pueden durar hasta cinco meses.
El suelo donde asienta este ecosistema se denomina *latosol.* Está conformado por la descomposición completa de la roca y acumulación de óxidos de hierro y aluminio. El humus es escaso, existiendo una máxima filtración de los materiales solubles hasta los estratos inferiores. Los contínuos incendios a los que fueron expuestos a lo largo de los años ha permitido obtener especies adaptadas a ello, en las cuales se puede observar el engrosamiento de sus

cortezas o semillas que solo germinan luego de ser expuestas a altas temperaturas. En este tipo de vegetación son muy frecuentes las grandes palmeras. En cambio, las *selvas tropicales* suelen mantenerse verdes todo el año debido a la mejor distribución de las lluvias (una media de 4.000 mm. anuales) que les permite no tener períodos de sequedad. En las cuencas de los ríos Amazonas y Congo alcanzan su máxima extensión.



Sabemos de la necesidad del sol para las plantas, siendo los bosques tropicales escenarios en la cotidiana lucha por aferrarse al astro rey. De ahí que surjan especies trepadoras o con grandes hojas para realizar su fotosíntesis. Entre las especies trepadoras figuran las conocidas como *epífitas* (lianas, orquídeas, etc) que crecen entre los árboles tanto para trepar a través de ellos (en algunos casos los estrangulan) como para parasitarlos.

En las selvas tropicales, los árboles alcanzan grandes alturas debido al régimen alto de lluvias, pudiendo alcanzar crecimientos de alrededor de 5 metros de altura por año. Asimismo, las hojas de muchos árboles tropicales caracterizan por terminar en punta, lo cual les permite escurrir el agua luego de los fuertes chaparrones.

Cuando el suelo es poco profundo, desarrollan numerosas raíces sobre la superficie, para evitar el derrumbe. Más alejadas de la espesura de la selva tenemos a las *palmeras*, las que suelen crecer a la par de las corrientes fluviales. Las palmeras pueden adaptarse a climas secos debido en parte a sus hojas flexibles y coriáceas que les permite protegerse de los vientos calientes que las secan. Los bosques tropicales adsorben una buena cantidad de dióxido de carbono por lo que ayudan a reducir el llamado "efecto invernadero" y a regular el recalentamiento del planeta; sin embargo, cuando se talan y devastan estas áreas, la liberación de dióxido de carbono es mayor a la que normalmente adsorben y provocan un aumento significativo del efecto invernadero (Ver *efecto invernadero* en el capítulo de Botánica).

Bosques templados

A medida que nos alejamos de la línea del Ecuador, entre los 35 y 70º de latitud norte, se encuentran los *bosques templados* o *extratropicales*. Actualmente constituyen un gran recurso económico y científico, por lo que se cuidan a través de Parques Nacionales o talas muy seleccionadas. De acuerdo a la latitud en que nos encontremos variará su flora: por encima de los 55 º predominan las coníferas de hoja perenne, mientras que por debajo de esa latitud predominan los árboles de hoja caduca (caducifolios). Por lo general conforman bosques monoespecíficos.

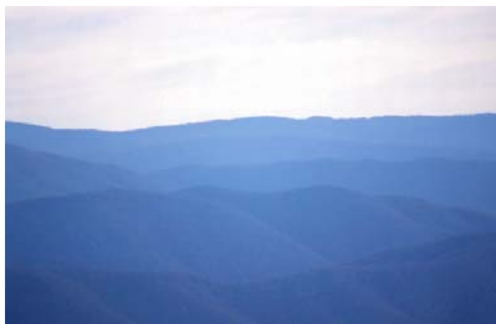
Las zonas de predominio de coníferas (entre los 45º y 70º de latitud norte) reciben el nombre de *bosque boreal.* Las especies que mayormente encontramos aquí son *pinos, alerces y abetos.* Son de crecimiento lento, debido a la rigurosidad del clima en estas latitudes, pudiendo alcanzar la madurez a los 100 o 200 años. En este tipo de bosque, los veranos son cortos, secos y cálidos, mientras que los inviernos son largos y fríos. La hoja predominante es acicular, adaptada a evitar la pérdida de agua por traspiración durante los períodos secos estivales y, a su vez, resistente al deterioro que le puede ocasionar el frío seco invernal. Presentan gran follaje y sombra, con lo cual impiden el desarrollo del sotobosque arbustivo y de plantas herbáceas, las cuales únicamente desarrollan en los llamados "claros de bosque".



En las zonas correspondientes a los valles de algunos ríos suelen coexistir especies de hojas caducas como el *sauce (Salix spp.)* y el *abedul (Betula spp.)* que permiten romper con la monotonía del paisaje conífero. Asimismo, existen zonas muy húmedas de bosques templados (Tasmania, sur de Chile, costa noroccidental de U.S.A) en donde también se mezclan las coníferas (son mayoría) con caducifolias. Estas últimas se ubican en un área comprendida entre los 30º y 55º de latitud norte y presentan gran variedad de especies como ser: *olmo, arce, aliso, roble, fresno, nogal,* etc. Los bosques de hojas caducas escasean en América Latina, salvo en la zona del sur de Chile y Tierra del Fuego, en donde la hoja cae en invierno debido a la escasez de lluvias. En ellos se pueden observar otras especies, aparte de las mencionadas, como ser *araucarias, lengas, hayas, encinas, alerces, abetos, etc,* algunas de las cuales conforman también el paisaje alpino, como es el caso de los *abetos.*

Un párrafo aparte merece la vegetación alpina no arbórea**,** la cual se desarrolla en un clima que sin ser desértico, provoca condiciones extremas o rigurosas para la adaptación de muchas especies. En este tipo de circunstancias, las plantas tienden a crecer agrupadas, para conservar el calor, y adheridas a las rocas en su mayoría, para

salvaguardarse de los fuertes vientos. Dentro de este hábitat sobresale entre las especies medicinales, *Arnica montana*, con excelentes virtudes hemostáticas y antiinflamatorias. El crecimiento de las plantas alpinas es lento, y según la latitud en que se encuentren, pueden recibir muy poco sol durante el año. Las condiciones climáticas circunscriptas a las áreas alpinas tropicales (como ser zonas de la Cordillera de los Andes) permiten observar crecimientos extraordinarios de ciertas especies, tal es el caso de las *margaritas* que suelen tener tamaños muy superiores a las de las praderas.
En los bosques del sur de Brasil, este del Paraguay y provincia de Misiones (Argentina) se extienden formaciones laureoides rodeadas de bosques monzónicos, estepas y praderas, en donde abundan el *lapacho,* la *yerba mate* y el *guayaibí* entre otros. Por debajo de todos estos bosques existen otras variedades más pequeñas de arbustos y hierbas, conocida como *sotobosque,* donde habitan otro tipo de fauna (aves, roedores) diferentes al resto. En primavera suelen observarse hermosos contrastes de verdes, amarillos y tonos rojizos, los cuales se van apagando a medida que se acerca el invierno, en donde las temperaturas inferiores a los 5º les hace caer las hojas para subsistir.
Existen bosques templados donde predomina una sola especie de árbol, como es el caso de los *eucaliptos* en las *Blue Mountains* de Australia, los cuales se han hecho muy resistentes a las sequías, siendo el albergue de los osos Koalas.



Paisaje de las Blue Mountains (Australia)



Ilex paraguariensis (yerba mate)

Otra especie interesante está dada por la *Sequoia dendron giganteum* que habita Sierra Nevada (Estados Unidos), pudiendo llegar a medir hasta 100 metros de altura, con un diámetro de aproximadamente 12 metros. La *Sequoia sempervivens* forma extensos bosques en las costas de California, pudiendo alcanzar una altura de 115 metros y vivir prácticamente 1.000 años.

Praderas y Herbazales

Las *praderas* o *herbazales* ocupan casi un 30% de la superficie terrestre, calculándose su antigüedad cercana a los 2.000 años. Claros ejemplos tenemos en la *llanura pampeana* argentina, la *sábana africana* o las *estepas rusas.* En general carecen de una flora rica o de interés medicinal, por lo que suelen constituir zonas aptas para la cría de ganado, pastoreo, cultivo de cereales, etc, debido a que la falta de bosques y la gran cantidad de luz solar permite el rápido crecimiento de hierbas, en especial gramíneas, que conforman los *céspedes* y *pastizales.*
Caracterizan por ser resistentes a las quemas e inundaciones y por soportar variaciones climáticas extremas, es decir, inviernos con temperaturas bajo cero, y veranos con temperaturas superiores a los 30ºC. Asimismo las lluvias son escasas (entre 500 y 1.000 mm. anuales) pero intensas cuando ocurren. Por ejemplo, en la sábana africana de Nairobi existen dos épocas de precipitaciones máximas: marzo, abril y mayo; y noviembre y diciembre. Las épocas de sequía ocurren en los meses de julio, agosto y setiembre.
Las zonas cercanas a los trópicos presentan hierbas que, durante las lluvias de verano, alcanzan entre 2 y 3 metros de altura. Es lo que se observa en la *sábana* africana. Las hierbas caracterizan también por presentar diferentes puntos germinativos, lo cual les permite crecer aun cuando el animal haya comido la parte apical, siendo por ello soporte de grandes cantidades de animales de pastoreo. Entre las especies vegetales de interés medicinal que crecen en las praderas tenemos: *acacias, lobelias, baobabs, senecios, aloes,* etc.
El hombre suele ser un gran modificador de este tipo de ecosistema. Por ejemplo, una granja especializada en el cultivo de maíz, soja o trigo suele instalarse donde antes hubo una antigua pradera. Estas pueden albergar alrededor de 200 especies vegetales y miles de especies de insectos, en tanto la granja que la sustituye solo contará con unas pocas especies cultivadas, alguna que otra herbácea y muy poca cantidad de insectos originarios.

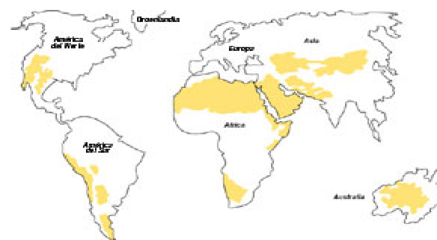
De acuerdo con lo mostrado por imágenes satélitales, una quinta parte de las praderas mundiales que poseía gran cantidad de insectos, se ha transformado en granjas con muy pocas especies (el 14% de las tierras no heladas del planeta están cultivadas).

Desiertos

Los desiertos constituyen una muestra de desigualdad en el sistema de circulación del aire, que hace distribuir inequitativamente las lluvias en la superficie terrestre. Por ejemplo en la ciudad de Iquique (Chile), se ha registrado una escasez de lluvias durante 14 años seguidos. La falta de precipitaciones en ciertas regiones desérticas es debido a que los vientos dominantes encuentran en su camino montañas de gran altura, en donde dejan la humedad en forma de lluvia, y continúan su recorrido ya secos y cálidos. No obstante, a pesar de estas condiciones desfavorables muchas especies se han adaptado perfectamente.

Abarcan una extensión superior a la tercera parte de la superficie continental, siendo en su mayoría territorios pedregozos o de canto rodado y en menor medida arenosos. Claro que lo que no tiene el desierto en vegetación, lo tiene en riquezas, debido a que en este tipo de clima y suelo abundan por ejemplo el petróleo, el gas, fosfatos y otros importantes minerales, útiles para la vida del hombre.

Este tipo de suelo, sumado a la alta evaporación reinante, hace que no puedan retener la escasa agua de lluvia que les llega. Año a año se forman alrededor de 120.000 km^2 de nuevos desiertos (*desertización*) debido a la intensa depredación originada en la excesiva explotación agrícola-ganadera o a las dificultades de riego. Las temperaturas en los desiertos varían desde los climas fríos y templados (Gobi) a los cálidos (Sahara). En América, existen desiertos en el suroeste de Estados Unidos (California, Sonora, Las Vegas, etc), suroeste de México (Chihuahua), oeste de Perú y regiones patagónicas (Chile y Argentina).



Distribución de los desiertos

Las precipitaciones no alcanzan a los 250 mm. anuales dependiendo la rigurosidad climática de la frecuencia de las lluvias (a mayor frecuencia mayor aprovechamiento de la humedad) y la temperatura ambiente (a mayor temperatura mayor evaporación). En el denominado *Valle de la Muerte* (entre California y Nevada), la temperatura puede alcanzar los 57ºC. La enorme distancia que separa a algunos desiertos del océano, hace que los vientos húmedos producidos por las lluvias no lleguen hasta ellos, lo cual se traduce en ausencia casi total de lluvias (como sucede en el desierto de Kalahari).



Las plantas que deban adaptarse a estas condiciones (por ejemplo los *cactus*) lo hacen a través del reemplazo de hojas por espinas (para evitar la pérdida de agua por transpiración); raíces pequeñas por raíces cónicas, profundas y ramificadas; almacenamiento de agua en sus gruesos tallos (de ahí la forma de tonel o candelabro que tienen); cubierta externa gruesa que evita la pérdida de agua y gran capacidad de crecimiento en caso de ocurrir lluvias. La conformación espinosa, además, les protege contra el ataque de animales herbívoros en busca de agua. Sólo el género *Pereskia,* al que pertenece el *grosellero de las Antillas,* carece de espinas.

La floración se da a intervalos poco frecuentes y dependerá del gradiente de humedad y temperatura existentes, por lo tanto, las flores suelen abrirse durante las lluvias. Los frutos son de tipo baya, carnosos, con abundantes semillas y en algunos casos comestibles (como ser el *higo chumbo).* Entre las *cactáceas* más conocidas tenemos la *yuca,* el *agave (*ó *pita),* la *chumbera,* la *mamilaria,* el *cereus* y el *saguaro.*

Esta última es la más grande de todas, pudiendo alcanzar los 15 metros de altura. Presenta flores grandes y vistosas y suele encontarse en el desierto de Sonora en América del Norte. Cabe señalar que las *cactáceas* son prácticamente exclusivas de América, conformando unas dos mil especies. Sólo una habita otras latitudes (África y Sri Lanka): el género *Rhipsalis.* Se tendrá en cuenta, además, que los *cactus* pueden habitar (aunque en muy contadas ocasiones) zonas templadas e inclusive, pueden constituir vegetaciones epífitas en algunas selvas vírgenes.

Un detalle interesante de destacar es el relacionado con los cactus *Cerus peruvianus* y *Myrtillocactus geometrizans* de los cuales se ha comprobado que, debidamente afirmados en la tierra, pueden neutralizar o absorber la radiación electromagnética de baja frecuencia provocada por ordenadores, televisores o teléfonos celulares. Este efecto neutralizador pudo ser observado también con otras especies vegetales debidamente afirmadas a tierra.

Finalmente, otro tipo de vegetación interesante que encontramos en los desiertos son el *mesquite* y la *creosota* (u *ocotillo*). Este último suele emplearse como vallado en las estancias, granjas o ranchos de la zona.

Referencias:

- Anónimo (1995).*La vida en la tierra.* Prensa Aromática. Nº 5. Setiembre.
- Barreira E. (1978). *Fundamentos de Edafología para la Agricultura.* Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires.
- Bond W.: (2000). Fuego, tormentas, cabras y hombre. *Mundo Científico (La Recherche)* 216: 46-49
- Burnie D. (1993). *El árbol.* Biblioteca Visual. Altea. A Dorling Kindersley Book.
- De Oliveira F.; Akisue G. y Kubota Akisue M. (1998). *Farmacognosia*. Edit. Atheneu. Brasil.
- Enciclopedia de la Tierra. (1992) Ediciones Aguilar S. A. Atlas Clarin.
- Enciclopedia Temática Guiness. (1994). Ediciones Folio S. A. La Nación.
- Naeem S. (2000). Experimentar en ecosistemas. *Mundo Científico (La Recherche).* 216: 58-62.
- Valdés Castrillón B. (1986). *La Flora Iberoamericana.* Edit. Anaya S.A., Madrid.
- Vickery M. (1991). Ecología de Plantas Tropicales. Edit. Noriega-Limusa.

TÉCNICAS DE COMPROBACIÓN DE ACTIVIDADES BIOLÓGICAS



A la luz de los modernos avances en botánica, fitoquímica, farmacología, farmacocinética, farmacodinamia y toxicología, el conocimiento tradicional y popular sobre las propiedades medicinales de las plantas deberá ser constatado y validado para garantizar una terapia adecuada, eficaz y con la menor incidencia de ocasionar riesgos para el paciente.
A nivel popular basta muchas veces con extraer los principios activos de la manera más sencilla, como puede ser por medio de una infusión o decocción. En cambio, para analizar las propiedades medicinales de una droga vegetal, en muchos casos se recurrirá a métodos de extracción más complejos, que permitan obtener métodos reproducibles, con cuantificación de principios activos en lo posible. Entre los métodos extractivos más empleados para investigación cuentan:

1. **Extracción para tamizaje**: Se realiza por medio de una maceración a temperatura ambiente con 1 a 3 disolventes de diferentes polaridades. Por lo general se emplean: diclorometano o hexano, éter o etanol, y agua.

2. **Aislamiento y elucidación estructural**: Para aislar e identificar moléculas con actividad terapéutica se recurre a técnicas de filtración, extracción selectiva, partición, intercambio iónico, absorción, filtración en gel, cromatografía y cristalización.

Ensayos para Actividad Antimicrobiana

Con ella se puede conocer la capacidad que tiene una droga vegetal para generar una actividad inhibitoria sobre el crecimiento de un determinado germen. Se emplean métodos de difusión en placas o discos con agar, o en tubos con caldo para cultivo. El método consiste en impregnar discos de papel secante de 6 mm de diámetro y 0,6 mm de grosor con 50 µl del extracto vegetal. Se aplican los discos en el cultivo y se incuba a 35ºC durante 24 horas.
Al retirar se deberá ver (en caso de actividad) halos de inhibición que se miden en mm. Si el halo dio mayor a 9 mm. el resultado es positivo. Si el halo dio entre 6-9 mm. la actividad se considera intermedia o moderada. Si el halo fue inferior a 6 mm. se considera negativo (sin actividad). Con este método se puede determinar la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) que requiere la droga vegetal para matar al microorganismo. La CIM es la concentración más baja que requiere el extracto ensayado para que haya crecimiento visible. Los microorganismos más frecuentemente utilizados son:



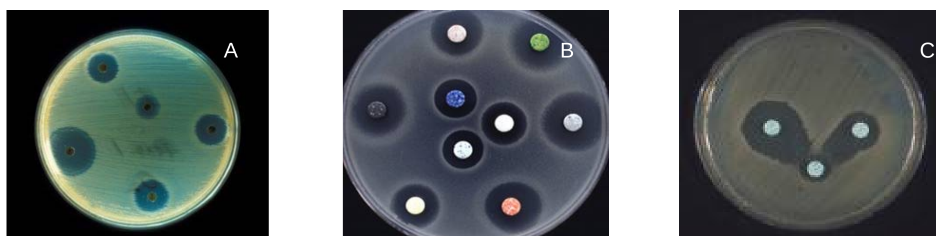
<u>Bacterias:</u> *Bacillus subtilis, Corynebacterium diphteriae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Micrococcus luteus, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa,*

Salmonella typhi, S. paratyphi, S. typhimurium, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogens, Streptococcus pneumoniae, Vibrio cholerae.

Levaduras y Hongos: *Aspergillus flavus, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Epidermophyton floccosum, Microsporum spp., Neurospora crassa, Saccharomyces cerevisae, Trichophytum mentagrophytes.*

Protozoarios y Parásitos: *Ascaris lumbricoides, Entamoeba hystolitica, Plasmodium berghei, Plasmodium falciparum, Plasmodium spp., Trichomonas vaginalis, Trypanosoma cruzi.*

Virus: *Herpes simplex virus tipo I y II, virus de la estomatitis vesicular, Coxsakie virus, poliovirus, citomegalovirus, etc.*



Diferentes halos inhibitorios en cultivos de *Staphylococcus aureus (A), Candida albicans (B)* y *Shigella dysenteriae (C)*

En algunos casos hay que relacionar los resultados con el estudio etnobotánico. Por ejemplo, durante un screening de actividad antiherpética, el extracto acuoso de la especie *Gamochaeta simplicicaulis* presentó sólo un 14% de inhibición de crecimiento frente al virus HSV-1 (herpes simplex virus tipo 1) en cultivos de células VERO. Este resultado parcial hubiera desalentado estudios posteriores. Sin embargo los estudios etnobotánicos daban cuenta de un amplio empleo de esa planta como antiviral. Cambiando el método, se observó que si el extracto era administrado al mismo tiempo que el inóculo del virus en las células de cultivo, la inhibición era del 99%. De ahí se infiere que el extracto actúa por inhibición en la adsorción del virus a la célula y no tanto por ser tóxico viral directo. Los estudios posteriores determinaron el aislamiento de un polisacárido aniónico con actividad antiherpética. Por último, cabe señalar que los aceites esenciales de las plantas suelen ser las moléculs más activas como inhibitorias del crecimiento de gérmenes, de ahí que se hayan creado Aromatogramas, como métodos de investigación *in vitro*, similares a los Antibiogramas.

Pruebas para inhibición de tumores

La aplicación de nuevas drogas en el campo de la terapéutica resulta ser un proceso largo, costoso y no exento de dificultades, pudiendo llegar a los 10-20 años de desarrollo y costos que pueden alcanzar 100-500 millones de dólares. En el caso del *paclitaxel* (agente antitumoral de origen vegetal presente en el género *Taxus* sp.), trascurrieron 29 años desde que se descubrió su actividad citotóxica a través del programa de "screening" del National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos.

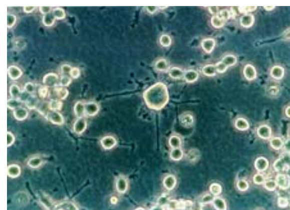


Este programa comenzó en 1955 y hasta la fecha ha evaluado más de 120.000 extractos diferentes correspondientes a unas 35.000 especies vegetales. Por medio del Developmental Therapeutics Program (Programa de Desarrollo Terapéutico) recibe muestras provenientes de diferentes universidades, centros de investigación, agencias gubernamentales y compañías farmacéuticas. Se ensayan tanto fracciones como compuestos puros y extractos totales de una planta, en principio sobre 3 líneas celulares *in vitro*.

Si pasa esa prueba se continúa con una batería de 60 líneas celulares adicionales para confirmar la actividad. Estos ensayos son sin costo para quien lo envía y se suscribe un contrato de confidenciabilidad entre las partes. Los ensayos *in vivo* sobre animales quedan limitados a aquellos casos donde sea necesario e imprescindible ese ensayo, ya que existen restricciones impuestas por las sociedades protectoras de animales.

La investigación pre-clínica puede ser llevada a cabo en cultivos de tejidos tumorales, tumores trasplantados (Ehrlich) o tumores inducidos por sustancias carcinogenéticas (por ejemplo nitrosaminas, dimetilbenzantraceno = DMBA, acetato de 12-decanoilforbol, etc). Entre las líneas celulares de mayor estudio cuentan:

- Carcinoma de células escamosas (A-431).
- Carcinomas humanos de mama (U-373)
- Carcinosarcoma de ratas (Walker 256)
- Carcinoma de pulmón de ratón (Lewis)
- Carcinoma humano de colon (COL-2).
- Leucemia linfocítica de ratón (P-388).
- Melanoma humano (MEL-2).


Carcinosarcoma de Walker 256

En 1991 el prof. Mc Laughlin y colaboradores da comienzo a una nueva etapa en la investigación fitoquímica con la introducción de algunos bioensayos primarios como el test del disco de papa o el de la *Artemia salina*, comenzando así la época caracterizada por los "screenings" y el "fraccionamiento guiado por bioensayo". Este fraccionamiento consiste en la aplicación de técnicas de separación y aislamiento sobre un determinado extracto, con el objeto de hacer un seguimiento de la actividad biológica de las fracciones y compuestos puros obtenidos, para finalizar en la identificación de o los principios activos responsables de la actividad demostrada por el extracto original.
Una secuencia estándard a seguir en screenings antitumorales consiste en seleccionar primero sustancias que actúen por un determinado mecanismo, sea conocido o no. Luego se aplican ensayos celulares a efectos de observar si se afecta la división celular. Finalmente por medio de los ensayos *in vivo* se descartan aquellas sustancias que son inactivadas en el metabolismo animal.
El **ensayo del disco de papa** es un test sencillo que permite determinar también actividad antitumoral. Los tumores de tipo "agalla de corona" constituyen una enfermedad tumoral en muchos vegetales, estando inducidos por una bacteria Gram (-), el *Agrobacterium tumefaciens.* Esta bacteria contiene Ti-plásmidos (inductores de tumor) con carga genética (ADN) suficiente para trasformas células normales en células tumorales.
El fundamento de emplear este ensayo radica en que algunos mecanismos tumorogénicos son comunes tanto a plantas como animales, lo cual implica que aquella droga que sirva para desactivar este mecanismo en una planta, lo puede hacer también en un ser vivo. La única limitación es que la muestra o extracto a evaluar no tenga actividad antibacteriana propia frente a Gram (-) ya que puede generar falsos positivos.
La técnica consiste en emplear papas peladas (si son rojizas mejor) previamente esterilizadas en hipoclorito de sodio durante 20 minutos. Se cortan unas rodajas o discos (1-1,5 cm de diámetro) con un sacabocados y se colocan en una placa de Petri con agar (no más de 5 discos por placa). Luego se inocula con 2 ml de caldo de cultivo de *A. tumefaciens* junto con 8 mg del extracto a ensayar. Otras muestras se inoculan solo con el caldo de bacteria, ya que serán las "muestras control". Se incuban las muestras a temperatura ambiente (27ºC) y se sellan las placas 12-15 días. Finalizado ese lapso de tiempo, se abren las placas y se observarán los porcentajes de inhibición en la formación de tumores respecto a las muestras control. Se considera como promisorio aquel extracto o compuesto que generó más del 20% de inhibición.

Actividad Diurética

En estos ensayos se compara el volumen de orina excretado por una rata tratada durante un período de tiempo con una droga de elección. Generalmente se compara con Hidroclorotiazida y se administra a grupos de ratas en ayunas. Los mecanismos de acción de las drogas vegetales diuréticas se llevan a cabo mediante mecanismos acuaréticos, siendo muy escasos los ejemplos de vegetales que actúen por mecanismos de interferencia de reabsorción tubular de sodio.

Actividad Espasmolítica

Se estudian a través de las contracciones inducidas por una sustancia espasmogénica en un órgano aislado (generalmente íleon de cobayo, duodeno de rata, yeyuno de conejo, útero, tráquea, músculo esquelético de ratas,

etc). La inducción por lo general se realiza con acetilcolina. También se utiliza la prueba de la inhibición de diarrea inducida por aceite de ricino. La droga vegetal puede ser administrada antes (efecto antiespasmódico) o después (efecto espasmolítico). El control se hace generalmente con *papaverina* (relajante del músculo liso). Ejemplos de principios activos antiespasmódicos son flavonoides (apigenina, quercetina, kaempferol), aceites esenciales (anís, tomillo, ajo, menta, alcaravea, manzanilla), alcaloides (papaverina, codeína, escopolamina, hioscina, atropina).

Actividad Antiulcerosa Gástrica

Para ello pueden utilizarse los tests antiespasmódicos anticolinérgicos (atropina, hioscina) los cuales reducen la acidez gástrica y los espasmos. Pero más confiable o específico es trabajar con agentes químicos ulcerogénicos sobre modelos animales (aspirina, indometacina, histamina, prednisolona, alcohol) o agentes psíquicos (estrés). Para producir úlceras por estrés se somete a ratas o cobayos a condiciones de semicongelamiento, ahogo o descargas eléctricas reiteradas.
Experimentalmente se sabe que las prostaglandinas (especialmente PGE_2) son inhibidores de las úlceras inducidas por alcohol, aún en pequeñas dosis, modificando la secreción ácida gástrica y estimulando la secreción de mucus en la mucosa La aspirina y otros antiinflamatorios son inhibidores de la secreción de prostaglandinas protectoras gástricas. Flavonoides como el *hipoletin-8-glucósido* (presente en el género Sideritis) presenta actividad antiinflamatoria y citoprotectora gástrica. De igual modo los glucósidos fenólicos de la *Filipendula ulmaria* cumplen con ambas actividades. Los curcuminoides de la *Curcuma longa* han demostrado selectividad enximática al actuar sobre la vía COX-2 (es decir, protegiendo la mucosa gástrica, sin afectar la producción de prostaglandinas). Otras plantas que previenen las úlceras gástricas son el jugo de repollo, la congorosa y el regaliz.

Actividad Hepatoprotectora

Para evaluar la actividad de un extracto vegetal como protector hepático, el mismo se administra en animales ya sea de manera previa, durante la intoxicación o después de la intoxicación. Las sustancias empleadas como hepatotóxicas suelen ser: *etanol, paracetamol y tetracloruro de carbono*. Las necropsias de los animales revelan el grado de daño tisular. En vida, se medirán las transaminasas y demás enzimas hepáticas en sangre, como así también algún parámetro afectado por la intoxicación hepática: por ejemplo inducción del sueño por hexobarbital.
También la prueba de hepatoprotección puede realizarse en cultivos de hepatocitos. Otro test mide el grado de regeneración hepática *in vivo* que producen algunos aceites esenciales, sobre animales parcialmente hepatectomizados. Durante un lapso de tiempo se les administra el extracto y al cabo de unos días se pesan los animales y se hace la autopsia que determinará el eventual éxito del tratamiento.
Plantas como *Schisandra sinensis* o *Picrorhiza kurroa* demostraron prevenir los daños hepáticos inducidos por paracetamol. El *Cyperus rotundus,* el *Silybum marianum* (cardo mariano) y la misma *Picrorhiza k*urroa demostraron evitar la toxicidad hepática inducida por *tetracloruro de carbono*. Los modelos experimentales en los que se administran lipoproteínas específicas que generan hepatotoxicidad por incremento del complemento, son los ideales para reproducir *in vitro*, modelos de hepatitis viral. Resultan efectivos en estos modelos la *silibina* (cardo mariano), la *cinarina* (alcachofa), glicirricina y ácido glicirretínico (regaliz), picrósidos *(Picrorhiza kurroa).*



Picrorhiz kurroa

Actividad Antihipertensiva

Se trabaja *in vitro* sobre músculo liso aislado a efectos de lograr vasodilatación o evitar vasoconstricción. Entre los mecanismos de acción para trabajar en los tests figuran:

1. Bloqueantes alfa-1-adrenérgicos: prazocina, fentolamina, fenoxibenzamina.
2. Estimulantes de la síntesis de óxido nítrico: incrementan la producción local de GMP-cíclico que causa hiperpolarización del músculo liso vascular (vasodilatación): nitritos como el mono, di, y trinitrato de isosorbide.
3. Bloqueadores de los canales de calcio: verapamilo, nifedipina o diltiazem.
4. Inhibidores de la conversión de angiotensina (ACE-1 y ACE-2): enalapril, losartán, captopril.
5. Beta-bloqueantes: atenolol, propranolol.
6. Drogas de acción central: metildopa, clonidina.

Entre los métodos *in vivo* se trabaja con ratas normotensas anestesiadas mediante inyección i.p. de pentobarbital. La presión se mide por medio de canulización carotídea. Las sustancias o extractos a experiementar se introducen por vena yugular o femoral. Otro test es el alimentar a ratas con comidas salinas y agua con 6% de cloruro de sodio. Al 10º día aparece hipertensión en los animales. In vitro puede trabajarse por medio de la dilatación de aorta de conejo precontraida con noradrenalina.

Actividad Antiagregante - Antitrombótica

Estos estudios miden la capacidad de ciertos extractos o principios activos vegetales para evitar el fenómeno de coagulación. La trombosis (coagulación sanguínea) es un evento complejo que involucra varios factores. Las plaqueta (trombocitos) pueden ser activadas por exposición frente a hormonas (adrenalina, vasopresina), autacoides (ADP = adenosin difosfato), serotonina, eicosanoides, PAF (factor de agregación plaquetaria), factores coagulantes (trombina, plasmina) y proteínas vasculares (colágeno, elastina).
Todos estos factores pueden interactuar con receptores situados en las propias plaquetas lo cual despierta o genera la activación de algunos procesos intracelulares que involucran segundos mensajeros (adenilciclasa), proteín-C-kinasa y canales cálcicos, lo cual conlleva a la liberación de ácido araquidónico de la membrana fosfolipídica que determina la formación del trombo y la agregación plaquetaria.
Los modelos de inhibición de la agregación plaquetaria no sólo sirven para determinar el efecto antiagregante y antitrombótico de algún compuesto, sino que también permite elucidar el mecanismo de acción de algunas patologías como la migraña. De esta manera un inhibidor de la agregación plaquetaria como el *partenólido* (obtenido de *Tanacetum parthenium*) ha resultado útil en la prevención y abordaje de cuadros migrañosos. El método usado es el de preparar las plaquetas por centrifugado de sangre total con el agregado de un anticoagulante como la heparina o citrato. Luego se separan las plaquetas por un nuevo centrifufago para tener una solución libre de proteínas plasmáticas y anticoagulante.


Tanacetum parthenium

El PAF (Factor de Agregación Plaquetario) es un fosfolípido que no sólo interviene en la agregación plaquetaria, sino que su presencia está relacionada a procesos asmáticos, alergias y shock anafiláctico. Se une a receptores específicos ubicados en la superficie de las plaquetas. Los inhibidores del PAF trabajan bloqueando la unión del PAF con el receptor sito en la plaqueta. Entre los más estudiados tenemos los ginkgólidos *(Ginkgo biloba)* y la kadsurenona de *Piper futokadsurae*.

Actividad Hipolipemiante

La constatación en la reducción de los lípidos (colesterol y triglicéridos) en sangre sirve no solo como verificación de actividad hipolipemiante de una droga, sino también como constatación de reducción del índice de aterogenicidad (arteriosclerosis). Entre los mecanismos de acción propuestos cuentan:

- Inhibición de la síntesis de colesterol hepática por inhibición enzimática (HMG-CoA reductasa) involucrada en la síntesis de colesterol. Actúan por este mecanismo las estatinas, y entre las drogas vegetales los extractos de berenjena.
- Acidos grasos poliinsaturados (aceites de pescado) los cuales incrementan la actividad de la lipoprotein-lipasa e inhiben la síntesis de VLDL-colesterol en hígado.
- Antioxidantes (flavonoides en especial) que actúan inhibiendo la peroxidación lipídica.
- Inhibición de la absorción de colesterol a nivel intestinal empleando secuestrantes de ácidos biliares como la colestiramina, la cual previene la reabsorción de ácidos biliares desde el sistema digestivo. De esta manera promueve la conversión de colesterol en ácidos biliares. Algunas fibras vegetales y fitoesteroles actúan de esta manera.

Los modelos de hiperlipidemioa en animales se logran tras alimentar al mismo con una dieta rica en grasas durante un período de 3-6 meses. Si bien en un mes de dieta se puede medir el efecto hipolipemiante, recién entre 3-6 meses se puede medir correctamente el índice aterogénico. El índice aterogénico resulta de medir los cambios histopatológicos producidos en la aorta del animal luego de finalizado el ensayo.

Dietas ricas en azúcares también se emplean, en especial cuando se investiga el poder ateroesclerótico en presencia de diabetes. La planta a investigar se administra junto con la dieta o posteriormente. Los animales que demostraron un comportamiento metabólico similar al humano son los conejos. La hiperlipidemia en ratas puede ser producida por dieta rica en grasas o más fácilmente por administración intraperitoneal (i.p) de Tritón (iso-octil-polioxi-etilenefenol) en dosis de 400 mg/k. Los lotes de animales deben ser mayores a seis.
Indirectamente pueden medirse determinadas hormonas. Tanto testosterona como hormonas tiroides se hallan en bajos niveles en casos de dietas hipergrasas. Por ejemplo, pacientes con infarto de miocardio registran bajos niveles de testosterona. El *malonil-aldehido* es un metabolito del ácido araquidónico formado durante el proceso de agregación plaquetario. Recordar que las plaquetas están implicadas en los estadíos iniciales de aterogénesis.

Actividad Antiinflamatoria

El término inflamación involucra una compleja serie de respuestas (reparadoras, protectoras) frente a injurias tisulares, producidas por infecciones, procesos inmunológicos o injurias traumáticas directas. Agentes antiinflamatorios clásicos como la aspirina y otros AINE inhiben la vía de la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas. Poseen acción antipirética también desde que las prostaglandinas intervienen en la generación de fiebre. Sustancias antioxidantes cumplen un rol importante como agentes coadyuvantes, ya que los radicales libres cumplen un rol destructivo tisular durante el proceso inflamatorio.



Edema plantar en rata

La actividad antiinflamatoria se ensaya generalmente a través de la inoculación en planta de pata u oreja de rata de una sustancia pro-inflamatoria (carragenina, formaldehido, caolina, dextran, ácido acético, aceite de crotón, pellet o granuloma de algodón, etc). A continuación se adminsitra el extracto a investigar y posteriormente se hace una medición por pletismografía digital. Para realizar estudios comparativos con drogas sintéticas, se emplea indometacina 10 mg/k vía oral (inhibidor de ciclo-oxigenasa); difenhidramina (antihistamínico) a razón de 1 mg/k vía i.p.; metisergida (antiserotonina) en base a 100 microgr/k vía i.p.; o fenilbutazona a razón de 150 mg/k. Los alcaloides de la uña de gato *(Uncaria tomentosa)* son uno de los numerosos ejemplos de plantas con actividad antiinflamatoria.
Algunos ensayos emplean ratas adrenalectomizadas a efectos de eliminar mecanismos que involucren el eje hipófiso-adrenal. Otros ensayos emplean ratones o ratas con artritis inducida por inyección intradérmica en una pata de 0,025 ml de gérmenes muertos de *Mycobacterium tuberculosis* en parafina líquida. Este tipo de ensayo resulta útil cuando se desean testear extractos eventualmente útiles en artritis reumatoidea.

Actividad Analgésica

Algunos de los métodos descriptos para actividad antiinflamatoria también pueden ser de utilidad para evaluar actividad analgésica. La aspirina se sabe actúa por medio de la vía de la ciclo-oxigenasa, pero no cuenta para evaluar una acción analgésica central que pueda involucrar sustancias opioides. Recordemos que a nivel cerebral existen receptores opioides específicos: δ (delta), η (kappa) y μ (mu) los cuales pueden ser activados por endorfinas, narcóticos o hipnosedantes.
Compuestos como el paracetamol (acetaminofen) trabajan sobre la ciclo-oxigenasa pero únicamente a nivel cererbral. La actividad analgésica evalúa la capacidad de un extracto vegetal para evitar la transmisión del dolor al SNC, o disminuir sensaciones primarias (tacto, vibración, etc). La sensación de dolor es dificil de medir o cuantificar debido a la subjetividad inherente a la persona o al hecho en sí. En experiencias *in vivo* existen algesímetros que miden la escala de dolor del animal.
Los métodos para producir dolor pueden ser térmicos, mecánicos, químicos, eléctricos o isquémicos.

<u>Pruebas de Contorsión:</u> Se administra el extracto previo a una inyección intraperitoneal de 10 ml/k de peróxido de benzoilo al 10%. Otras sustancias usadas son ácido acético (1-3%) o benzoquinona (0,2 mg/ml) también ambos por vía i.p. Se observa por espacio de 15 minutos, el número de contracciones abdominales.

<u>Prueba de Inmersión de la Cola:</u> Se sumerge 1/3 de la cola del ratón a un medio líquido caliente (51º). Se mide el tiempo de reacción del animal después de administrar el extracto.

Prueba del Plato Caliente (Hot Plate): Se mide el tiempo de resistencia de un ratón sobre un plato caliente (el animal salta, se lame, trata de escapar, etc).

Cuando se pueda sospechar de un efecto analgésico central se trabajará en el test con naloxona, un conocido antagonista opioide, la cual se administra previamente al extracto.

Actividad Antifebril

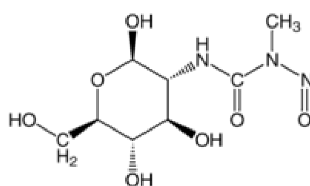
Los test antipiréticos se llevan a cabo comprobando el efecto de un extracto sobre hipertermia en ratas inducida por pirógenos como la inyección de levadura de cerveza. Se administra 1 ml/k vía subcutánea. A las 10-15 hs se toma la temperatura rectal del animal. Se suele testear la actividad antipirética *versus* aspirina 100 mg/k vía i.p.

Actividad Antiasmática

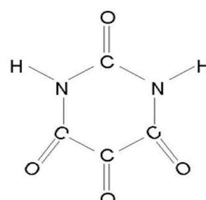
Mediadores de inflamación como los leucotrienos y el PAF están relacionados con los procesos de broncoconstricción y asma. Los agonistas beta-adrenérgicos también. Extractos que inhiban ambos parámetros se consideran coadyuvantes de la terapia antiasmática. La presencia de PAF en pulmón activa la cascada del ácido araquidónico generando tromboxanos e histamina. Entre los antagonistas del PAF tenemos: ginkgólidos del *Ginkgo biloba*, lignanos (kadsurenona, nectandrinas A y B de *Nectandra rigida* y el burserano de *Bursera microphylla).*
La inhibición de la vía de la *5-lipooxigenasa* a partir del ácido araquidónico permite obtener una reducción en la formación de leucotrienos pro-inflamatorios (LTB-4) y espasmogénicos tanto a nivel vascular como bronquial (LTC-4, LTD-4, LTE-4). Los receptores beta-2-adrenérgicos se concentran de preferencia en pulmón, estando involucrados en los procesos de broncodilatación. El salbutamol es un agonista de esta vía. Se diferencian de los beta-1 cuyo radio de acción involucra actividad simpaticomimética alrededor del corazón.
En la práctica se trabaja con músculo liso bronquial o traqueal aislado y se observa la actividad de los extractos y sus mecanismos de acción (anticolinérgicos, antihistamínicos, beta-2-agonistas, PAF antagonistas, etc). Por ejemplo para evaluar un agonista beta-2 se trabaja conjuntamente con un bloqueante beta. Entre los bloqueantes beta (para beta 1 y beta 2) tenemos el propranolol, timolol y nadolol. De ahí su contraindicación en asma.

Actividad Hipoglucemiante

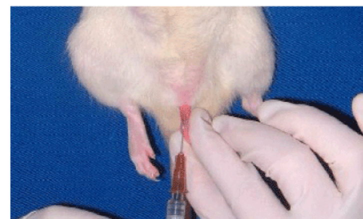
Drogas hipoglucemiantes sintéticas como las sulfonilureas actúan aumentando la secreción de insulina, en tanto las biguanidas solo actúan en presencia de insulina residual. Para comprobar la actividad hipoglucemiante de un extracto se produce una hiperglucemia o diabetes experimental en el animal a través de la administración de *aloxano* (derivado de la urea)*, glucagón o estreptozotocina* (nitrosoureido citotóxico obtenido por fermentación de *Streptomyces achromogenes).* El alloxano (150 mg/k) se aplica al 5% en agua destilada en dosis simple sobre vena auricular en conejos, o por vía i.p. en ratas y ratones. La estreptozotocina se administra por vía i.p. en dosis de 150 mg/k en ratones y 80 mg/k en ratas. A los 4 -7 días se desarrolla la diabetes en el animal. Suele causar una necrosis selectiva de las células beta en islotes pancreáticos. Se ensaya en ratas, conejos, ratones y perros.



Estreptozotocina



Aloxano


Inyección de aloxano en rata

El índice diabetógeno (glucemia en ayunas) por aloxano puede ser moderado (180 - 250 mg/ml) o severo (> 250 mg/ml). A continuación se administra el extracto vegetal a explorar. En los casos severos, el resultado de la diabetes experimental por aloxano es equiparable a una pancreatectomía, donde tanto las sulfonilureas como la tolbutamida

presentan muy poca actividad hipoglucemiante. Recordar que la prueba puede modificarse en presencia de diuréticos. Se emplea como control generalmente tolbutamida y en otras ocasiones la clorpropamida. Muchos ensayos conviene iniciarlos en animales normoglucémicos para en una segunda etapa pasar al modelo hiperglucémico.

Actividad Sedante

Existen muchas plantas que demostraron actuar de manera similar a las benzodiacepinas sintéticas, interactuando en la mayoría de los casos sobre receptores GABA-A. Entre ellas tenemos la manzanilla, la pasionaria, la valeriana, etc. La actividad sedante de un extracto vegetal se basa en algunas sencillas pruebas.

Prueba de la placa agujereada: Se coloca en la jaula una tabla con 16 agujeros. Se mide el carácter de curiosidad del animal en la medida que introduzca su cabeza en cada agujero. Se mide el número de agujeros explorados por minuto durante 5 minutos y se compara con otros sedantes (benzodiacepinas). El sedante (vegetal o sintético) producirá una disminución en la curiosidad del animal.

Prueba de Rota-Rod: Evalúa los reflejos del animal haciendo equilibrio sobre un eje giratorio (10 rpm) durante 3 minutos. Si se administra un sedante, la caida y pérdida del equilibrio será rápida.

Prueba de la chimenea: Se coloca el ratón en un tubo cilíndrico de 30 cm de profundidad. Se lo empuja hasta el final. Se coloca de pie el cilindro y se mide el tiempo que tarda el ratón en escapar del fondo del tubo.



Test Rota Rod

Otras Actividades en S.N.C.

Actividad anticonvulsivante: Se logra mediante la administración i.p. de pentetrazole (80-120 mg/k) en ratones, lo cual provoca convulsiones clónicas. Cuando se ensaya el extracto vegetal se medirá (*versus* control con anticonvulsivantes sintéticos): tiempo de inicio de convulsión, número de animales convulsionando, episodios de convulsiones (número) acaecidos en 10 mintos, número de animales agonizantes en el lote tratado. Por ejemplo los extractos de valeriana resultaron en estos tests como excelentes anticonvulsivantes.

Inducción del sueño: Muy ligada a la actividad sedante. En este caso se induce el sueño por medio de la administración de barbitúricos (pentobarbital = 55 mg/k, hexobarbital = 35 mg/k). Los extractos testeados medirán el tiempo que tarda el animal en comenzar a dormir y si el tiempo total de sueño se prolonga con el agregado del extracto.

Actividades en la Esfera Sexual

Test de actividad antifertilidad: Se utilizan ratas femeninas vírgenes a las cuales se les administra el extracto vegetal durante varios días. Indicadores de ***estrogenicidad*** pueden ser medidos por la observación de cornificación vaginal o por el incremento del peso del útero. ***Anti-estrogenicidad*** puede ser medida a través del bloqueo que induzca el extracto vegetal sobre una inyección de estrógenos sintéticos. Actividad ***antigonadotrófica*** es mesurable a través del nivel de hormonas en sangre y a nivel pituitario. En casos de actividad ***antiimplante*** se administra el extracto vegetal por vía oral durante 1-5 días de haber sido inseminados. Se hace laparatomía al 10º día bajo anestesia, y se observa el número de implantes (si llegaron a implantarse correctamente, si presentan deformidades, etc).

Actividad Afrodisíaca: Se mide en ratas macho a través de la medición del número de cópulas del animal luego de suministrado el extracto *versus* un lote de animales normales (no recibieron ningún producto). En estos casos es muy importante establecer la edad de los animales a ser tratados. Por ejemplo la maca *(Lepidium meyenii)* demostró dicha actividad. Otras especies lograron mejorar los índices de ***fecundidad*** (aumento de la espermatogénesis) como lo ha demostrado el jengibre. Finalmente, la actividad liberadora de óxido nítrico en cuerpos cavernosos de ratas macho, suele ser otro indicador indirecto de generación de erecciones tal como lo ha demostrado el Sildenafil. Plantas que demostraron esta actividad son la *marcela, muña muña* y *baila bien*.

Estudios de Toxicidad

Para medir la toxicidad de una planta o extracto se recurre con frecuencia a la prueba de ***Artemia salina.*** Se trata de un pequeño camarón de mar (crustáceo que habita la bahía de San Francisco) cuyas larvas (nauplios) son sensibles a gran variedad de sustancias. Los huevos de la *Artemia salina* se venden como alimento de peces. Es un organismo completo en cuanto a sistemas enzimáticos se refiere.



Se emplea no solo para evaluar la toxicidad de un vegetal, sino también como método de comprobación de actividad para algunos pesticidas, anestésicos, micotoxinas y toxinas de dinoflagelados. La actividad observada en el test de *Artemia salina* se expresa como toxicidad a los camarones (LC_{50}), es decir la dosis que mata al 50% de los camarones. No es un ensayo específico sino de toxicidad general, aunque sirve también para el análisis de actividad de muchos pesticidas. Se considera como citotóxico cuando la LC50 = 1000-2000 ppm (para extractos crudos) y < 200 ppm (para compuestos o sustancias puras).

<u>Toxicidad Aguda</u>: Se administra por sonda orogástrica el extracto al ratón (previo pesado en balanza del animal) durante 7 días. Se observa erizamiento de pelos, exoftalmia, estado depresivo, disminución de peso, cambios en la posición de la oreja y cola y por último muerte si la hubiere. El método sirve para determinar la Dosis Letal 50 de una administración única (dosis necesaria para matar al 50% del lote de animales ensayados).

<u>Toxicidad Subaguda:</u> Se evalúa a través de la administración del extracto por espacio de 30 días consecutivos. Después del mes se sacrifican los animales y se observan los órganos a efectos de verificar cambios histológicos debido a eventual toxicidad. Se realiza sobre lotes de 20 ratones de ambos sexos, administrando 300-600 mg/kg (vía oral), o 100-250 mg/kg (vía intraperitoneal) del extracto.

<u>Toxicidad Crónica:</u> Se administra el extracto durante 90 días corridos y se verifica por autopsia cambios en los tejidos luego de ese lapso. No obstante, se van observando durante el correr de los días cambios en la actitud del animal, peso, control de sangre, etc. Para esta prueba se aconseja trabajar con dos tipos de animales, en tres niveles de dosis.

<u>Mutagenicidad</u>: Test de Ames. Se realiza sobre la sensibilidad a sufrir cambios en la progenie en gérmenes como *Escherichia coli, Bacillus subtilis* o *Salmonella typhimurium*. El Test de Ames fue desarrollado y publicado en 1971 por Bruce N. Ames. Al poco tiempo se descubrió una alta correlación entre cáncer y los resultados positivos de este test; lo cual derivó en un explosivo desarrollo de la industria para esta prueba, constituyéndose en el test más importante para la detección de riesgos de mutagénesis/cáncer inducido por compuestos químicos.

<u>Teratogenicidad</u>: Se trata de testear una sustancia en animales hembras preñadas para ver si ocurren defectos de nacimiento. Un caso bisagra en la historia de la medicina fue lo ocurrido con el medicamento talidomida, el cual no demostraba causar defectos de nacimiento en conejillos de indias, ratas o ratones. Sin embargo, tuvo gravísimas consecuencias cuando fue administrado a una mujer embarazada. De hecho, 10.000 niños resultaron lisiados y/o con malformaciones cuando a su madre se le prescribió talidomida durante el embarazo.

Referencias

- Cáceres A. (1996). Técnicas de Comprobación. En: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. San Carlos, Guatemala. Pp. 27-42.
- CYTED (1993). *Manual de Técnicas de Investigación.* Bogotá, Colombia. Proyecto X-1.
- Maron D. and Ames B. (1983). Revised methods for the salmonella mutagenicity test. *Mutat Res* 113: 173-215.
- Williamson E, Okpako D and Evans F. (1996). *Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Material.* Vol. 1. Ed. John Wiley & Sons. England.

FARMACOGNOSIA Y GALÉNICA

Formas de Identificación, Extracción, Preparación y Aislamiento de los Principios Activos Vegetales

Durante cientos de años, el hombre ha tenido la curiosidad por conocer, más allá del efecto terapéutico de una planta, cuáles eran los ingredientes activos responsables de tal acción. En ese sentido se creó una ciencia que podría dar respuesta a ello: la ***Farmacognosia*** (del griego *pharmakon= droga; gnosis=conocimiento*). No todos los países tienen la misma definición para esta ciencia. Por ejemplo en Brasil, la Farmacognosia estudia también los elementos estructurales de los vegetales, lo cual en realidad se debería corresponder con el término Farmacobotánica.

La Farmacognosia aparece en nuestros días como una forma de reemplazar la vieja denominación de "Materia Médica", término acuñado a la traducción al latín del tratado de *Dioscórides*. En sus inicios la Farmacognosia, bajo el mencionado nombre de Materia Médica, se ocupaba del estudio de todas las materias primas naturales derivadas de los tres reinos (vegetal, mineral y animal) que pudieran tener acción terapéutica. Un espectro tan amplio resultaba engorroso a los fines prácticos, por lo que la actual Farmacognosia se dedica a la identificación de sustancias en su mayoría provenientes del reino vegetal. Aunque tambiénse aplica a las de origen biológico, como puede ser la cera de abejas también. Fue utilizado este término por primera vez en la obra *Analecta Pharmacognostica* escrita por un estudiante de medicina alemán llamado Seydler en el año1815.

Otra tarea que desarrolla la Farmacognosia es poder trazar una demarcatoria entre lo que constituye un remedio, un alimento ó un tóxico de origen vegetal, ya sea para el hombre o para el ganado. A menudo, existen determinadas especies que pueden superponer sus efectos. Por ejemplo, las drogas que contienen *cafeína* (*té, mate, café*) o los componentes de ciertas especias *(canela, nuez moscada, pimienta*) forman parte de nuestra alimentación, tienen efecto terapéutico a dosis normales, pero se comportan como tóxicos a dosis altas. Y, por el contrario, de plantas reconocidas como tóxicas *(belladona, acónito, adormidera, digital)* se obtienen valiosos principios activos terapéuticos cuando se emplean en bajas dosis.

También es tarea de esta ciencia estudiar aquellas plantas cuyos componentes puedan tener un interés industrial (fibras, aceites esenciales, etc) utilizables en cosmética (elaboración de perfumes, cremas, jabones, shampúes), productos textiles *(algodón*) ó insecticidas *(piretro).* También se ocupa de la tarea de aislar productos de origen natural que sirvan de modelo para la síntesis o hemisíntesis de diversos fármacos (*podofilotoxina* como base del *etoposide*) o la de introducir productos que antiguamente tenían algun uso medicinal y hoy pueden ser empleados para otros fines (el catártico *aceite de ricino* hoy empleado como vehículo para inyectables o formando parte de lubricantes de motores y líquidos para frenos).

Últimamente está tomando gran relevancia la *Farmacobiotecnología,* que comprende la tecnología del ADN recombinante (ingeniería genética), capaz de transferir material genético de un organismo a otro, permitiendo que este último produzca una gran cantidad de alguno de los componentes de utilidad medicinal. Un pionero en este sentido fue el laboratorio Eli Lilly que produjo insulina humana a través de una cepa especial no patológica de *Escherichia colli* genéticamente alterada.

Las distintas formas de proveernos de los componentes útiles de cada planta, constituye lo que se denomina ***Galénica,*** la cual se puede dividir de la siguiente forma:

1. <u>Utilización natural</u>: En el caso de algunas resinas o látex (*sangre de drago* por incisión en la corteza de ciertos Crotones), o bajo la forma de polvos ó tisanas (solas o mezcladas luego de desecadas) como ocurre con el *boldo*, la *manzanilla,* el *tilo*, etc.

2. <u>Preparados galénicos propiamente dichos</u>: Bajo la forma de jarabes, tinturas, extractos (secos o fluidos), pomadas, etc. Por ejemplo, tintura de *agracejo*, extracto de *castaña de Indias*, pomada de *caléndula*, etc.

3. <u>La propia planta como fuente de materia prima</u>: Tal es el caso de la extracción de *morfina* a partir de las cápsulas de la *adormidera*. En muchas ocasiones, el principio activo obtenido en forma directa se utiliza tal cual; pero en otras, se realizan transformaciones químicas (hidrogenación, metilación, acetilación, etc) para conseguir compuestos de acción rápida, carentes de toxicidad y de menor inestabilidad.

Otro ejemplo es la presencia de L-Dopa en la especie *Vicia faba,* cuyo proceso de extracción y elaboración resulta más económico que la producción sintética del mismo fármaco.

4. Extracción de sustancias inactivas: En estos casos, se aíslan sustancias que no tienen actividad terapéutica definida, pero cuya estructura química es precursora de otras farmacológicamente activas. Por ejemplo, a partir de la *diosgenina* (proveniente de algunas *Dioscoreáceas*) se puede sintetizar en cinco pasos *progesterona,* o en ocho pasos *testosterona.* Otro ejemplo es el *estigmasterol* presente de manera abundante en el aceite de soja, a partir del cual se puede obtener hidrocortisona y productos afines.

Un detalle a tener en cuenta es poder diferenciar entre tres conceptos: el de *planta medicinal,* el de *droga vegetal* y el de *medicamento fitoterápico.* La Organización Mundial de la Salud tomó parte de ello y en 1978 dio las siguientes definiciones:

- **Planta medicinal:** Es toda aquella especie en la que uno o más de sus órganos contengan sustancias que puedan ser utilizadas con fines terapéuticos o como precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica.

- **Droga vegetal:** Es la parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica. Por ejemplo la hoja de *Digitalis lanata*, la raíz de *Valeriana offic*inalis, etc. Según la Resolución 144/98 del ANMAT (Argentina), se conoce con este nombre a las plantas enteras o sus partes, molidas o pulverizadas (flores, frutos, semillas, tubérculos, cortezas, etc.) frescas o secas, así como los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos y otros componentes similares, que se emplean puras o mezcladas en la elaboración de medicamentos fitoterápicos.

- **Medicamento fitoterápico:** Su definición puede diferir según las distintas legislaciones imperantes en cada país. En Argentina (Resolución 2672/98 de ANMAT) se lo define como a aquellos productos que en su composición contengan drogas vegetales crudas y/o mezclas definidas de éstas y/o preparados de drogas vegetales tradicionalmente usadas con fines medicinales y que no presenten sustancias activas claramente definidas y cuantificables, aún cuando contengan constituyentes de plantas salvo en el caso que así se justifique. El artículo 6° de la Resolución 2673/98 del ANMAT define como *medicamento fitoterápico similar* aquel que contiene la misma cantidad de droga vegetal y/o preparados de drogas, similar forma farmacéutica, la misma vía de administración, idéntico uso propuesto, la misma posología, de aquel que ya se comercializa, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil y envase primario.
  El medicamento fitoterápico caracteriza por el conocimiento de la eficacia y de los riesgos de su uso, así como por la reproductibilidad y constancia de su calidad. Puede formar parte de la farmacopea de su país. Existen medicamentos fitoterápicos **estandarizados,** por el cual cada cápsula, comprimido o solución que los contenga guarda una misma concentración de principios activos de manera uniforme, lote a lote, existiendo siempre un componente "marcador" que más allá que pueda tener propiedades terapéuticas, se lo considera identificatorio para la especie en cuestión. Como se puede apreciar, el *medicamento fitoterápico* se puede elaborar a partir de la droga vegetal, a través de productos obtenidos por extracción o principios activos purificados. Pueden ser preparados simples o asociaciones.

Tipos de Componentes en las Mezclas de Drogas

Existen básicamente tres tipos de componentes. Por un lado los que conocemos como *drogas principales* y que se refieren a aquellas drogas patrón con una actividad terapéutica definida y principal. Por otra parte existen las llamadas *drogas complementarias* que ejercen un efecto coadyuvante de la droga principal en la formulación. Por último tenemos las *drogas excipientes*, que complementan la fórmula y caracterizan por darles unas condiciones organolépticas adecuadas y un color o aspecto agradable para el consumidor.
Si bien existen presentaciones herbarias con gran cantidad de mezclas, podemos señalar que una buena formulación no ha de requerir más de seis componentes, respetando algunas reglas básicas. Entre drogas principales y complementarias no pasar de cuatro, en tanto drogas excipientes no más de tres. Debe recordarse que el hecho de colocar en una formulación o mezcla muchas hierbas con el mismo efecto, no implica una sinergia en sí y en muchas ocasiones lo que se logra es competencia entre ellas.

Veamos un ejemplo:

Infusión pectoral
(Mezcla para Infusión de la Standardzulassung del
Ministerio de Sanidad de Alemania. St. Zul. 1969)

30 partes de hojas de *tusílago*
30 partes de raíz de *altea*
----
20 partes de *liquen de Islandia*
----
10 partes de raíz de *regaliz*
10 partes de *anís verde*

En el análisis de la fórmula se puede inferir que el *tusilago* y la *altea* constituyen las drogas principales; el *liquen de Islandia* la droga complementaria y el *regaliz* y el *anís verde* las drogas auxiliares.

Preparados en base a droga trozada: TISANAS

Tradicionalmente, la gente ha utilizado durante cientos de años la clásica toma de tisanas para extraer los principios activos de las plantas y así obtener los beneficios terapéuticos derivados de las mismas. Este procedimiento, no por antiguo, debe dejar de usarse. Por el contrario, muchos lo consideran el ideal y no conciben otra manera de prescripción que no sea a través de las tisanas. Sin embargo, quienes adopten esta técnica "casera" deben procurar conocer qué parte de la planta van a utilizar y el tiempo de exposición al agua que van a emplear, ya que en ambas circunstancias difiere enormemente si se están utilizando cortezas, hojas, tallos o flores en la preparación.
En todos los casos se recomienda primeramente lavar bien la planta o la parte que vamos a utilizar. Luego se procede a la fragmentación o picado de la misma (no debe ser demasiado fragmentada o llevada a la consistencia de polvo) teniéndose cuidado que el jugo que se desprenda no se desheche y pueda ser incorporado al agua de infusión o maceración, segun sea el caso. Existen hierbas con un margen terapéutico muy estrecho que deben ser evitadas en las preparaciones de tisanas. Por ejemplo las hojas de *belladona* o de *digital,* la raíz de *rauwolfia,* etc. Las drogas constituidas por hojas se expenden ya cortadas en trozos cuadrados pequeños. En tanto los leños, raíces, rizomas, tallos gruesos y cortezas se presentan cortados en trozos de tipo cúbicos y algo más grandes que las anteriores. Por último los frutos y semillas se expenden enteros sin cortar, debiéndose triturar antes de su uso.
La **tisana** (del griego *ptissein*: mondar *cebada*, en honor a Hipócrates quien señaló este método para aprovechar las bondades de la *cebada)* constituyó durante cientos de años el único método de utilización terapéutica de las hierbas medicinales. Inicialmente se desconocían las concentraciones que debían tener las soluciones empleadas, lo cual trajo aparejado más de una intoxicación.



Normalmente para hablar de tisana terapéutica, los principios activos del vegetal deben representar entre el 2-10 % de la solución a tomar (es decir, entre 2 y 10 g de la planta desmenuzada por cada 100 partes de agua). Por debajo de ese porcentaje hablamos de aperitivos herbarios (sin función terapéutica) y por encima del mismo hablamos de preparados herbarios tóxicos, como ocurría a menudo en la Edad Media.
En términos prácticos, una cucharadita de té (equivalente a 5 cc) puede contener cerca de 1 g de la planta; la de tamaño de postre (10 cc) alrededor de 2 g y la sopera (15 cc) unos 3 g. En promedio cada taza contiene alrededor de 150 cc de agua. Por lo tanto, obtendremos una tisana cercana al 1,5% (o 15 por mil) mezclando una cucharada de postre con la planta fragmentada en una taza de agua.
El grado de trituración de la droga vegetal es muy importante dentro de la expectativa terapéutica. Para algunas drogas (no para mezclas) la práctica empírico-popular aconseja los siguientes cortes:

Partes a emplear	Tipo de corte	Medida
Partes aéreas, hojas flores, sumidades	Grosero a mediano fino	4 mm
Leños, cortezas, raíces, rizomas, tallos	Fino o polvo grosero	2,5 mm
Frutos y semillas	Triturados a polvo grosero antes de su uso	2 mm
Drogas con alcaloides o saponinas	Polvo medio fino	0,5 mm

En el caso de las mezclas es importante que la granulometría de las drogas componentes sea lo más homogénea posible a efectos de evitar que se separen durante el proceso de conservación y también en el transporte. En el caso de drogas con aceites esenciales no es recomendable la exagerada trituración ya que puede fraccionar las glándulas y cavidades secretoras, lo cual indudablemente acelera la evaporación de esos aceites, como así también favorece la aparición de procesos oxidativos (por ejemplo formación de flobáfenos insolubles a partir de taninos).



Hablar de tisanas es referirse prácticamente a la **historia del té.** La misma se remonta a épocas muy lejanas y su descubrimiento fue obra de la casualidad. El sabio chino Chi-Nung (aprox. 2.700 a.C.) mientras quemaba pequeños troncos, observó que unas cuantas hojas habían caído en una olla con agua hirviendo. A los pocos minutos sintió un agradable aroma y no dudó en probar de dicho recipiente, encontrando así una bebida rica y tonificante. Hacia el año 1600, un cronista y viajero inglés de apellido Pepys menciona en su libro de viajes por Oriente, la costumbre de algunas personas en tomar de dicho brebaje. Posiblemente este hallazgo de Pepys permitió conocer el *té* en Occidente y así comenzar a importarlo a través de navíos holandeses y portugueses.
En el famoso "Diario de la Salud del Rey" perteneciente a los médicos de la realeza francesa, se encuentran anotadas diversas citas acerca de las recomendaciones hechas al Rey de tomar un té después de las opulentas comidas.
Pero fue recién en el Siglo XVII donde la esposa del Rey Carlos II de Inglaterra, llamada Catalina de Berganza, introdujo la costumbre de tomar el té dentro de la élite aristocrática. Durante bastante tiempo, esta costumbre siguió ligada a la clase pudiente, dentro de la cual también se incluían prósperos comerciantes. Con el trascurrir de los años, la inminente curiosidad que despertaba el nuevo brebaje, y el afán de riqueza fácil de muchos pequeños comerciantes, hicieron que el consumo de té en las islas británicas se extendiera en todas las clases sociales, hecho que aconteció en el año 1850.

Contamos básicamente con dos formas de preparar las tisanas: una es a través del mecanismo de *infusión* y la otra es a través del mecanismo de *decocción*. También suelen incluirse bajo la denominación de tisanas otros dos procesos menos utilizados: la *maceración* y la *digestión.* Tanto para la infusión como para la decocción, se aconseja utilizar recipientes de porcelana, loza o acero inoxidable desaconsejándose los de aluminio. Si el sabor sabe a amargo, endulzar preferentemente con miel, polvo de *regaliz, yerba dulce,* o edulcorante pero no con azúcar, ya que éste puede interactuar ocasionalmente con algunos principios activos.
El tiempo de toma contínua de una tisana medicinal no debe sobrepasar por lo general del mes (salvo expreso consejo facultativo), debiendo hacer descansos de siete días antes de reiniciar una nueva serie. Las tisanas que se utilicen para problemas de tipo respiratorio o digestivo se beberán preferentemente calientes, ya que el calor posee un efecto antiespasmódico útil en estos casos. En el resto de las ocasiones se pueden tomar templadas o frías. La forma de administrar las tisanas puede ser como reemplazo de las bebidas ingeridas durante el desayuno y merienda (jugos, mate, café, etc) y/o como complemento del almuerzo y la cena.

Infusión

Es el método que se vale del agua caliente para que penetre en la materia vegetal y permita extraer de la misma los principios activos. Si bien se trata de un procedimiento muy sencillo, han de tomarse algunos recaudos. Por ejemplo:

El agua caliente no debe llegar al punto de ebullición ya que puede destruir al principio activo (se llega a 85-90º).

El tiempo de permanencia del principio activo en el agua caliente no debe ser inferior a los dos minutos ni superar los quince. Una media de 5-10 minutos suele ser lo usual.

Para un mejor aprovechamiento de los principios activos dentro del recipiente, es conveniente colocar una tapa encima de la taza, para evitar la evaporación (sobretodo en el caso de hierbas aromáticas). Las gotas que quedan adheridas en la tapa, a medida que el preparado se enfría, caen nuevamente en la taza aprovechándose así sus propiedades.

Las infusiones suelen prepararse con las partes blandas de la planta: tallos pequeños, hojas, yemas, capullos florales y raíces muy pequeñas.

La dosis recomendada varía entre 1-3 cucharadas de té * llenas por cada taza a tomar. Luego del contacto en el recipiente, se cuela (filtra) y se procede a su ingesta.

Puede beberse caliente o fría, en cuyo caso se prepara la cantidad de tisana a beber durante el día y se puede guardar en heladera (no más de 24 horas). Plantas como *manzanilla, tilo, menta,* etc, son aptas para infusión.

Decocción

Es el acto de hacer hervir en agua las partes vegetales seleccionadas entre cinco y diez minutos (algunas farmacopeas según las partes y plantas que se traten aconsejan hasta 30 minutos). Aquí se suele llegar al punto de ebullición (100º) recomendable para reducir hasta diez veces la carga bacteriana inicial, eliminando sobretodo enterobacterias que puedan estar presentes.
Si bien es justo pensar que la temperatura de ebullición puede hacer perder algunos principios activos volátiles y desnaturalizar algunas moléculas termolábiles, en verdad ocurre que la mayoría de los principios activos de las partes duras de las plantas resisten bien el calor sin desorganizarse. Al igual que con la infusión, se deberán tomar algunas consideraciones en particular:

En la decocción intervienen las partes más duras de la planta: cortezas, raices, tallos gruesos, etc. Precisamente estas son las partes de la planta ricas en *lignina,* sustancia que dificulta la solubilidad en agua.

Cuando los componentes seleccionados están finamente machacados, bastará con una decocción de diez minutos, caso contrario se utilizarán veinte. Igual como se señaló con las infusiones, se procederá a tapar la taza durante la etapa previa al hervor.

La conservación no debe sobrepasar las doce horas si se quieren aprovechar los principios activos.

La dosis usual es la de una cucharada y media de té por cada taza a tomar. Luego se procede como con las infusiones (colar, endulzar y tomar).

Plantas que se suelen utilizar con este método son: raíz de *malvavisco (Althaea officinalis*), raíz de *diente de león* (*Taraxacum officinalis*), o para especies ricas en taninos como la raíz de *ratania.*

Las dosis recomendadas de las tisanas en general varían si se trata de adultos, niños o ancianos. En el caso de niños entre 3 y 7 años se recomienda una cuarta parte de la dosis de un adulto. Entre 7 y 14 años será la mitad de esa dosis. Las personas mayores de 70 años deberán tomar también la mitad de la dosis recomendada para un adulto. Por lo tanto si una persona de 40 años debe tomar para una determinada dolencia, 1 taza 3 veces por día, tanto un niño de 8 años como un anciano de 75 años deberán tomar media taza tres veces por día. El procedimiento de dosificación con cucharadas suele ser aproximado pero nunca exacto; lo importante es la cantidad o concentración del producto en el brebaje a tomar. Por lo general, las infusiones deben concentrar entre un 2 y un 5% del producto en tanto las decocciones logran llegar hasta un 7%. En tal sentido, existen recetas donde se indican en vez de cucharadas, porcentajes del producto. Por ejemplo preparar una infusión de manzanilla al 4% implica preparar 40 g de *manzanilla* por litro de agua. Luego de esa cantidad se determinarán las tazas a tomar.

Maceración simple

Se echa un volumen de agua fría a la dosis establecida de la droga y se deja en contacto durante bastantes horas a temperatura ambiente. Puede ingerirse frío, o luego de haber sido hervido brevemente tras filtrarlo (así reduce la carga bacteriana). La maceración es útil en casos de drogas vegetales termolábiles (con contenidos importantes de vitaminas), cuando se desee reblandecer partes muy duras o grandes del vegetal, o también en casos de especies ricas en mucílagos (*malva, malvavisco, lino, llantén*). La *maceración simple* ser hecha en *agua (maceración acuosa)* o en *alcohol (maceración alcohólica).*
También se puede recomendar en aquellos casos en que se desee evitar la extracción de sustancias no deseadas cuya solubilidad en agua fría sea menor que en agua caliente. El hecho de agitar el recipiente cada tanto mejora la extracción. Por ejemplo los taninos de la hoja de la *gayuba (Arctostaphylos uva ursi),* o las viscotoxinas de las hojas de *muérdago (Viscum album)*. En el primer caso, la decocción de *gayuba* provee 600 mg tanto de taninos como de *arbutina* (principio activo), mientras que en forma de maceración se obtienen 300 mg de taninos y en cambio 800 mg de *arbutina*.

Digestión

Se trata de un método parecido al anterior, y consiste en una maceración prolongada a temperatura superior a la ambiental sin llegar nunca al punto de ebullición (por ejemplo 60ºC). Resulta útil para lograr el agotamiento de drogas resinosas. La ventaja puede radicar en el hecho que al tratarse la droga con agua caliente, se reduce la contaminación bacteriana que ocurre durante el proceso de maceración en frío.

En cualquiera de los casos, las tisanas no nos aseguran la cantidad de principios activos que puedan resultar útiles en patologías puntuales, salvo algunos casos bien estudiados. Por ejemplo es sabido que una infusión de 5 minutos puede extraer el 85% de los *senósidos A* y *B* del fruto del *sen (Cassia angustifolia y C. acutifolia)* o el 65% de dichas antraquinonas en caso de tratarse de las hojas. El grado de trituración sobre ciertos vegetales influye también en la cantidad de principio activo a extraer. En el caso de las cortezas pulverizadas de *frángula (Rhamnus frangula)* y *cáscara sagrada (Rhamnus purshiana)* se obtiene casi un 90% de derivados antracénicos, 3 veces más que con la droga más o menos triturada. De manera similar ocurre con la droga del *tilo (Tilia cordata)* pulverizada, alcanzando un 80% de flavonoides, en cambio llega sólo a un 60% si se emplea droga cortada.
Otro casos reflejan pérdidas por desaprovechamiento de la droga vegetal. En el caso del fruto del *hinojo (Foeniculum vulgare),* el marco de la droga que queda en el filtro puede contener hasta un 70% del aceite esencial contenido inicialmente. En el caso de la *manzanilla (Matricaria recutita)* puede quedar un 50-70% del aceite esencial, con un 60-70% de *camazuleno*.

Preparados en base a droga pulverizada

Generalmente se obtienen en base al *polvo de la droga desecada* o por medio de *polvo de la droga fresca.* Para ello se realiza previamente la *molienda,* estando diseñados los equipos en función de la naturaleza de la droga vegetal y del tamaño de partícula del polvo que se pretende obtener. Para reducir el tamaño de las partículas se utilizan dos mecanismos: *corte y trituración.* Los molinos con cuchillas para corte se emplean en la mayoría de las drogas vegetales representadas por tallos, hojas, raíces y cortezas; en tanto los molinos para trituración están indicados para drogas desmenuzables o para las que contienen resinas.

Polvo de la droga desecada: Se obtiene por el método de pulverización en frío (criopulverización con nitrógeno líquido) o a temperatura ambiente (efectuado en molinos que a veces se recalientan y pueden alterar los principios activos). El tamaño de las partículas oscila entre 125-300 m (micrómetros). Entre las principales formas galénicas destacan:

- <u>Cápsulas:</u> De tamaño grande (números 0 y 00) ya que las dosificaciones con polvo de drogas son relativamente elevadas.

- Comprimidos: Se hacen por compresión directa del polvo de la droga más celulosa vegetal como excipiente. También pueden hacerse por vía seca, pero tiene ello el inconveniente que se suelen romper con facilidad. Tener en cuenta que los comprimidos pueden gragearse con facilidad.

Los polvos son clasificados, según algunas Farmacopeas en:

a) Polvo grueso: Pasa en su totalidad por el tamiz nº 10 y en lo máximo, un 40% por el tamiz nº 44.
b) Polvo medianamente grueso: Pasa en su totalidad por el tamiz nº 22, y en lo máximo, un 40% por el tamiz nº 60.
c) Polvo semifino: Pasa en su totalidad por el tamiz nº 44, y en lo máximo, un 40% por el tamiz nº 85.
d) Polvo fino: Pasa en su totalidad por el tamiz nº 120.
e) Polvo finísimo: Pasa en su totalidad por el tamiz nº 120.

Polvo de la droga fresca: Se trata de suspensiones del polvo de la droga en una mezcla hidroalcohólica. Aquí la droga fresca se criopulveriza con nitrógeno líquido, y a continuacón el polvo obtenido se suspende en una mezcla hidroalcohólica. Con ello se obtiene un producto en el cual la droga se halla estabilizada, con resguardo de sus principios activos. Existen casos bien documentados donde no se debe usar droga fresca ya que requieren añejamiento o desecación prolongada para llevar a cabo sus actividades. En el caso de la corteza de *cáscara sagrada (Rhamnus purshiana)* el añejamiento evita la incorporación de *ramnotoxina,* una sustancia con alto poder emetizante.

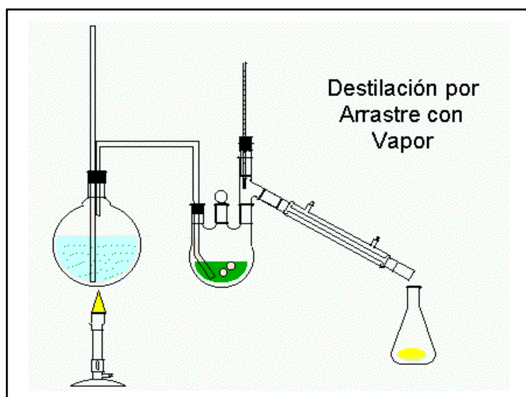
MÉTODOS EXTRACTIVOS
Y OBTENCIÓN DE EXTRACTOS VEGETALES

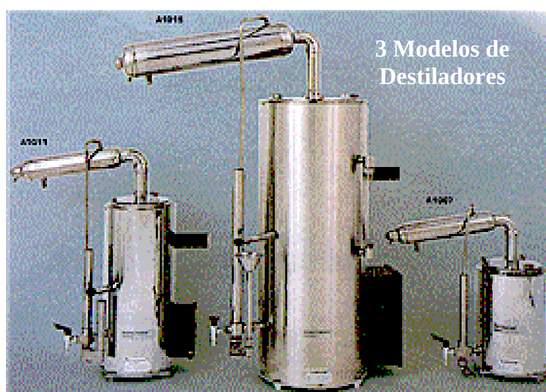
Estos procedimientos se hacen en laboratorio y utilizan diferentes técnicas extractivas las cuales permiten obtener nuevas formas galénicas, presentando algunas ventajas (mejores condiciones de conservación, facilidad de empleo y prescripción, posibilidad de estandarización, aumento de biodisponibilidad, etc) y algunos inconvenientes (peligro de dilución de principios activos, interacción con el disolvente, imposibilidad de obtener todos los componentes, etc). Recordemos que la materia prima vegetal en la mayoría de los casos, está representada por la ***droga seca***. Cuando la droga se pone en contacto con el solvente se inicia un proceso opuesto al del secado, es decir, se tiende a reconstituir el estado original de la célula. El proceso extractivo comienza cuando el solvente penetra en la célula, logrando sacar el aire contenido en el citoplasma. Para el aislamiento de compuestos vegetales los solventes más empleados son: *agua, alcohol etílico, glicerina, propilenglicol y mezclas de estos líquidos.*
En la industria de aislamiento de productos naturales puros los solventes más empleados son: *hidrocarburos* (simples o clorados), *alcoholes, ésteres, cetonas y aceites.* Cuando se requiera obtener un extracto con una composición química que resguarde la mayoría de los constituyentes, se empleará un solvente general, de alta polaridad, como el ***alcohol etílico*** o el ***metanol***.
Si se requiere en cambio, extraer ciertos compuestos químicos con alguna característica en especial, se empleará un solvente selectivo, con menor polaridad, como lo es el ***hexano*** (extrae de las plantas los compuestos lipídicos y demás sustancias apolares). La llegada del solvente a la célula genera una situación dipolar en las moléculas a ser extraídas, las cuales comienzan a adherirse a las moléculas del solvente. En farmacia tradicional se dispone de varias técnicas de disolución extractiva, útiles por ejemplo para aceites esenciales, tinturas madre, extractos, etc. Por ejemplo, el alcohol etílico y sus mezclas con agua constituye el solvente más indicado para la obtención de extractos y tinturas. Los productos extractivos deben conservarse al abrigo de la luz, calor y humedad. La disolución de las sustancias extraíbles suele ser facilitada por el aumento de la temperatura, aunque hay que tener en cuenta que muchos principios activos son termolábiles o causar pérdidas de sustancias volátiles, como ocurre con componentes de los aceites esenciales.
Otro detalle a tener en cuenta es el pH, el cual influye en la solubilidad de algunos compuestos que podrían formar sales. En el caso de extracción de alcaloides con solventes orgánicos de baja polaridad, es necesario realizar un pretratamiento con soluciones alcalinas, para que los alcaloides no formen sales y sean así solubles frente a su solvente. Por el contrario, si la extracción de alcaloides se realiza con soluciones acuosas, se requiere un pH ácido para que el alcaloide conforme sales que sean solubles en agua.

Una vez obtenidos los principios activos se pueden purificar a través de métodos fisico-químicos (partición, cristalización, métodos cromatográficos, etc). En el caso que un solvente permanezca en el producto acabado, dicho solvente debe ser registrado por los organismos de contralor y registro de productos fitoterápicos. Ello hace que la mayoría de los productos fitoterápicos sean principalmente mezclas hidroalcohólicas, evitando la utilización de solventes tóxicos.

Maceración prolongada o dinámica: A diferencia de la maceración simple, en estos casos se deja el material en contacto con agua fría durante varios días, pudiéndose agitar la mezcla. Este tipo de preparado es muy usado para las preparaciones a pequeña escala, constituyendo lo que popularmente se conoce como *aguas vegetales,* entre las que destacan: *agua de azucenas, agua de malvas,* etc. El uso industrial de la maceración se limita a la fabricación de extractos a partir de drogas vegetales ricas en mucílagos.
El agua empleada en los procesos extractivos no requiere que sea destilada o mineralizada, ya que la materia vegetal por si misma suele contener algunos minerales. Cuando la maceración es en alcohol, el contacto se realiza en frío por espacio de 24-48 horas con alcohol de 70º en general, pudiéndose usar en forma externa (lo que se denomina *loción*). En forma interna se deja macerar entre una semana y 10 días, removiendo frecuentemente, para luego exprimir y filtrar el producto. En caso que la maceración efectuada (ya sea en agua o en alcohol) no haya sido suficiente para extraer todos los principios activos, se recurrirá a la ayuda de calefacción a 60ºC. El incoveniente de no poder extraer todos los principios activos hace que en un proceso cuantitativo no esté aconsejado.

Destilación: Es el procedimiento por el cual se van separando o extrayendo los componentes de una mezcla líquida por vaporización de la misma. Con el calentamiento se desprenden primero los componentes más volátiles y luego va quedando un residuo líquido constituido por las sustancias de punto de ebullición más alto. Al utilizar una fuente de calor, la destilación sólo es aplicable a principios activos termoestables. La *destilación* puede ser fraccionada (con ella se obtienen los productos de máxima pureza) ó seca. Puede ser llevada a cabo en laboratorios simples (hidrodestilación) o a nivel industrial (arrastre por corriente de vapor de agua). Con la destilación se obtienen *aceites esenciales*, *hidrolatos* y *alcoholatos*.





1. Aceites Esenciales: Se trata de sustancias aromáticas generalmente volátiles presentes en el reino vegetal en donde se encuentran preformados o combinados, por ejemplo, bajo la forma de heterósidos. Si bien se mencionan como extractivos por destilación, conviene recordar que también pueden obtenerse por *expresión* y por *extracción con disolventes (acetona, éter, etc).* Otra manera poco frecuente de extraerlos es a través de la maceración en caliente o *enflurage,* que consiste en extraer los principios aromáticos de las plantas con sustancias grasas, y después separarlos de estas últimas por disolución en alcohol.
   Los aceites esenciales se encuentran presentes en las flores y sus partes (pétalos), cáscara de frutos *(naranja, bergamota),* semillas *(anís),* bayas *(enebro*), madera *(sándalo*), botón floral *(clavo de olor*), hojas *(eucaliptus*), etc. Su espectro terapéutico abarca principalmente (amén de la perfumería): acción antiespasmódica, antiséptica y antibacteriana. Son la base de la *Aromaterapia* y se pueden clasificar como:

a) Hidrocarburos Terpénicos: *limoneno, pineno, fenantreno, trementina, camfeno.*

b) Hidrocarburos Saturados:

- Alcoholes: *borneol, mentol, geraniol, terpineol, etc.*
- Aldehidos: *benzoico, citral, cinámico, etc.*
- Cetonas: *alcanfor, tuyona, mentona, etc.*
- Ésteres: *acetatos de linalilo, de geranilo, etc.*
- Compuestos Sulfurados: los aceites esenciales sulfurados.
- Fenoles: *timol, eucaliptol, carvacrol, eugenol, etc.*
- Ácidos orgánicos.

Los *aceites esenciales* son por lo general compuestos líquidos bastante móviles, salvo algunos casos como el *aceite de sándalo* que es muy viscoso, o los de *rosas* y *guayaco* que son a veces de aspecto mantecoso. Entre sus propiedades físicas cabe descatar que el punto de ebullición de los mismos es siempre superior a 100 ºC, en tanto la densidad suele ser inferior a la del agua (0,850-0,950) salvo los casos puntuales de los aceites esenciales de *canela, alelhí, sasafrás,* etc. Otra característica es que son solubles en grasas y disolventes apolares y que la coloración puede presentar distintos matices: incoloros a castaños claros. En el caso de los aceites de *manzanilla* y *pachulí* presentan una tonalidad azul-verdosa.

2. Extractos fluidos incoloros: Son las aguas resultantes del proceso de destilado en corriente de vapor de agua de una droga vegetal que previamente ha sido empapada en alcohol y separada la fracción insoluble de la esencia por decantación. Son microbiológicamente estables y presentan una relación ponderal entre *droga desecada / extracto fluido incoloro* de 1:1.

3. Hidrolatos o aguas destiladas aromáticas: Se trataría de productos secundarios de la preparación de aceites esenciales, obteniéndose por dilución de los extractos fluidos incoloros. La relación *droga / agua destilada aromática* es de 1:5. Por intermedio de la destilación los aceites esenciales están en suspensión en el agua del hidrolato confiriéndoles un olor más penetrante que el de los alcoholatos (donde los aceites son más solubles en alcohol y el olor tiende a neutralizarse).
   Según la Farmacopea Argentina, las aguas destiladas deben ser límpidas, incoloras, y con el olor y el sabor de la droga originaria. Como ejemplos tenemos las *aguas de rosas, azahar, badiana, canela, menta* o el *hidrolato de valeriana.* Todas ellas se emplean como vehículos para uso interno o externo, y también como correctivos del sabor y olor. Cabe señalar que la *cohobación* consiste en verter el hidrolato obtenido en un principio sobre nuevas plantas, para destilar nuevamente. Se puede repetir la operación 2 ó 3 veces.

4. Alcoholatos: Una vez que los principios activos volátiles de plantas frescas o secas han sido macerados en alcohol y luego destilados, se obtienen los *alcoholatos*. Son incoloros y se diferencian de las tinturas en que sólo contienen aceites esenciales, en cambio aquellas presentan todo tipo de principios activos. Su uso principal es como correctivos y como vehículos. Un ejemplo de ellos es el alcoholato de *melisa compuesto* o *agua de las carmelitas,* y el de *trementina compuesto* o *bálsamo de Fioravanti.*

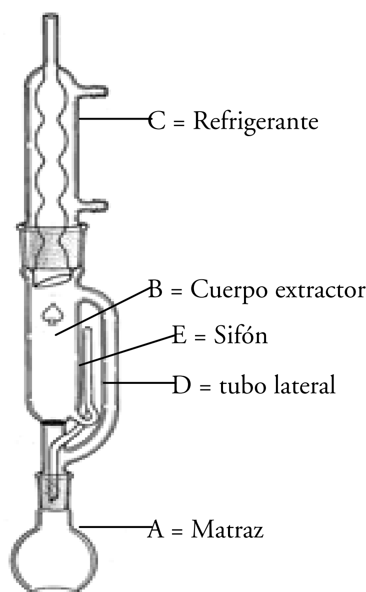
Tratamiento con uno o más disolventes: Los más utilizados suelen ser el agua, aceites vegetales o también disolventes orgánicos apolares tales como el *éter etílico* (no muy usado hoy día) o el *diclorometano*. Los métodos usuales son:

1) Lixiviación o percolación: Es el proceso por el cual se extrae una sustancia soluble, mediante un solvente frío (la mayoría de los casos) o caliente, el cual se hace pasar reiteradas veces por el polvo o droga molida de la planta, a través de un aparato llamado digestor o percolador. La percolación en escala industrial requiere una etapa preliminar de humedecimiento de la droga, por fuera del cuerpo del percolador (facilita un mejor paso del solvente y una mayor área de contacto). La percolación es utilizada para la elaboración tanto de tinturas, como de extractos fluidos. Si bien requiere un volumen mayor de solvente (su principal incoveniente), presenta menos riesgo de reacciones químicas. Es uno de los métodos preferidos de mayor eficacia.

La incorporación de material inerte permeable (cascarilla de granos de arroz hasta un 10% del peso de la droga) mejora el rendimiento de la percolación. Para subsanar la desventaja del alto consumo de disolvente, industrialmente se emplea la ***repercolación,*** la cual consiste en hacer recircular el mismo solvente a través de la droga por medio de bombas.

2) Maceración: Ya visto, consiste en el simple contacto de la droga vegetal con el líquido extractor durante un período determinado de tiempo.

3) Extracción con fluidos supercríticos (EFS): Se trata de una técnica analítica algo cara, que realiza la extracción a temperatura moderada y presión alta (ambos parámetros por encima del denominado "punto crítico") empleando fluidos no tóxicos y no inflamables como el *dióxido de carbono* (CO_2) o el *butano* (este último es menos recomendable al ser muy inflamable). El tiempo de extracción demanda menos de 60 minutos y permite extraer gran variedad de principios activos evitando los inconvenientes de la extracción continua.



Equipo Soxhlet

4. Extracción contínua mediante el aparato Soxhlet*:* Procedimiento clásico para obtención de extractos orgánicos de material de planta seco y triturado. Se trata de una extracción por solventes de polaridades crecientes, constando de un aparato de vidrio dividido en tres partes: la inferior (A) para el matraz del disolvente, la media (cuerpo extractor) para el filtro que contiene un peso dado de la droga (B) y la superior para el refrigerante (C).
En (A) se coloca el disolvente orgánico el cual se lleva al punto de ebullición. Así, sus vapores ascienden por el tubo lateral (D) y legan al refrigerante, donde se condensan y caen sobre la droga situada en (B). Cuando el cuerpo extractor se llena de líquido extractivo, éste se vacía hacia el sifón lateral interno (E) para desembocar en (A) y reiniciar el proceso. El disolvente orgánico se va reciclando a lo largo del proceso, en tanto los principios activos se concentran en el matraz inferior. El Soxhlet emplea disolventes de punto de ebullición bajo y polaridad creciente. Entre los principales destacan el *hexano, cloroformo* o *éter* (separan compuestos apolares) y *etanol* o *metanol* (para compuestos más polares).

En ocasiones se puede obtener incialmente un extracto alcohólico exhaustivo (etanol 95%), que después de una evaporación del solvente, es sometido a extracción con hexano, cloroformo o éter y acetato de etilo. El único inconveniente del método Soxhlet es que emplea temperaturas altas, aunque las mismas facilitan la solubilización de las sustancias.

4) Otros: Destacan la ***expresión mecánica*** (así se obtienen algunos aceites esenciales procedentes de frutos cítricos), ***diálisis*** (por una membrana semipermeable que permite una selección de las sustancias arrastradas por el disolvente), ***extracción contracorriente*** (el solvente fluye en sentido contrario a la dirección con que fluye la droga). Este último se emplea cuando la planta no se puede poner en contacto con el solvente, porque el mismo extrae más principios activos que los que uno realmente necesita. En esas circunstancias se cambia el solvente por otro.
La extracción en contracorriente puede tener tres variantes (continuo absoluto, continuo relativo y discontinuo absoluto), recomendándose para procesar grandes cantidades de material vegetal, como puede ser la extracción de aceites grasos comestibles a partir de semillas de soja, maíz, girasol o ajonjolí. Entre las plantas medicinales que utilizan este recurso figura el regaliz u orozus (*Glycyrrhiza glabra*).

PRODUCTOS EXTRACTIVOS OBTENIDOS POR ACCION DE DISOLVENTES SOBRE DROGAS VEGETALES

Tinturas

Se trata de preparados líquidos obtenidos por tratamiento de una droga con una mezcla hidroalcohólica (generalmente maceración a temperatura ambiente o percolación). Se basan por lo general en la acción solubilizadora del alcohol etílico (o también del glicerol) sobre polvos vegetales secos, a los cuales se le puede agregar agua en cantidad necesaria para disminuir la concentración alcohólica. La ventaja de las mismas radica en que permiten la conservación del preparado por varios años y que, al estar desecada la planta, se inactivan todos los procesos de transformación química que normalmente se producen en el seno del agua.
La planta fresca puede ser secada al aire seco y circulante, preferentemente al abrigo o resguardo de la luz directa del sol. Puede también deshidratarse al calor (30-60ºC) siempre que pueda haber un escape adecuado para el agua de vaporización. Los principios activos fácilmente solubles se extraen con graduaciones alcohólicas cercanas a los 50º. Graduaciones inferiores a los 30º pueden extraer los principios activos pero no los conservan lo suficiente. Las drogas muy activas pueden requerir concentraciones cercanas a los 90º, y aquellos vegetales muy ricos en aceites esenciales volátiles y resinas requieren en general concentraciones de 80º. El alcohol utilizado es el etílico.
Las tinturas alcohólicas se pueden dividir en *simples* (por actuar el alcohol sobre una sola sustancia a temperatura ordinaria) y *compuestas* (por actuar sobre varias):

Tinturas Simples : Tienen una concentración de 1:5 parte del principio activo de la planta o del peso de la droga seca (ello significa por ejemplo que 200 g de la planta seca permite preparar 1.000 g de tintura). Únicamente en el caso de tratarse de drogas de margen terapéutico muy estrecho (heroicas) la relación será de 1:10. El alcohol que se emplea por lo general es de 60º y entre las más comunes tenemos las de *árnica, espino albar, hidrastis, genciana,* etc. Existen algunas excepciones como las de *vainilla, guayaco* o *azafrán* que se preparan con 1/10 parte con alcohol de 80º. En los casos de tinturas de *opio* y *nuez vómica* se preparan por simple disolución del extracto correspondiente en alcohol de 70º, representando un porcentaje final cercano al 10% de la planta seca.

Tinturas Madres Homeopáticas: Se obtienen por maceración en alcohol de 45-70º y se preparan casi exclusivamente con plantas frescas estabilizadas. Presentan en general una titulación de 1:10 del peso de la planta seca (cuando la planta es muy activa) y en menor medida de 1:20 (cuando es menos activa), lo cual equivale a decir 10 o 20 g respectivamente de material vegetal para 100 ml de tintura. Ejemplos de 1:20 los tenemos con las tinturas de *caléndula, arándano* y *rábano.*
Para su buena conservación se deben envasar en frascos oscuros, bien tapados, a resguardo de la luz solar directa y del calor excesivo. De manera global se dosifican a razón de 25-40 gotas 2-4 veces al día, en un poco de agua. El período de vida útil de las mismas alcanza los cinco años en promedio. Si bien se deben administrar con precacución en niños, ancianos o personas con antecedentes alcohólicos, cabe señalar que una gota de tintura contiene menos alcohol etílico que una banana. La técnica de preparación empleada en las tinturas comporta cinco tipos diferentes de procedimientos: *maceración, digestión, decocción*, *infusión* y *lixiviación.*



Frascos empleados para tinturas

Alcoholaturas

Si la tintura fue preparada con polvo de plantas frescas en lugar de secas, se denomina *alcoholatura*. Este procedimiento se realiza cuando la desecación de la planta le puede hacer perder los principios activos. Se diferencia de la tintura madre en la graduación alcohólica necesaria para su extracción (requieren alcohol más fuerte para contarrestar la gran cantidad de agua que encierran las plantas en este estado) y en la concentración que alcanzan sus principios activos.
Suele mezclarse alrededor de un 20% de la planta fresca previamente fragmentada con alcohol de 80-90º. Se agita cada tanto para hacer más íntima la mezcla y a la semana u ocho días se filtra. De esta manera se obtiene la alcoholatura, la cual puede administrarse directamente o mezclarse con jarabe simple al cual se le añadirá esencia saborizante. Las alcoholaturas no se consideran superiores desde el punto de vista terapéutico a las tinturas, por lo que no son muy tenidas en cuenta por los diferentes Códex. Como ejemplos de alcoholaturas tenemos al *marrubio, anémona, naranja, castaño de Indias, valeriana,* etc. Las dosis promedios de prescripción son de 30 a 50 gotas tres veces al día.

Extractos

De consistencia fluida, semisólida o sólida, los extractos se obtienen tras exponer el polvo de una planta fresca o seca o de una parte de ella, al mecanismo de evaporación, ya sea a temperatura ambiente o al calor, en una estufa al vacío, por nebulización y por intermedio de solventes vaporizables como el éter, el agua o el alcohol. Se piensa comúnmente que los preparados con planta seca son más efectivos que los de planta fresca, concepto para muchos errado, por cuanto las plantas que contienen heterósidos, saponósidos y taninos pueden sufrir sensibles modificaciones durante la desecación.
La primera cita que se hace acerca de los extractos, surge del libro de Dioscórides en donde dice: *" ... el jugo desecado de cicuta se obtiene pulverizando las sumidades floridas, al igual que las semillas y las hojas, para luego hacer evaporar el jugo al sol...".* No obstante, algunos investigadores sostienen que fue el emperador chino *Chi- Nung* (muerto en el año 2700 a.C) quien hizo uso por primera vez de los extractos. Los árabes, por su lado, también obtenían extractos (les denominaban "robs") a partir de la evaporación por acción del calor solar y del fuego. También obtenían por el mismo método zumos vegetales (denominados "sapa"). A partir de los siglos XVI y XVII surgen técnicas de preparación de extractos en Europa citadas en varias farmacopeas (Gaspar Schwekfeld, Moisés Charas, etc).
Garaye es quien hace la primera mención acerca de extractos provenientes de aceites esenciales, mientras que Lavoisier, en el año 1775, menciona la función del oxígeno durante los procesos de evaporación de las soluciones. Finalmente Figuier y Barmentier, en el año 1814, popularizan la evaporación al "baño maría".
Mediante la técnica de vapor de agua caliente se tratan ciertos vegetales luego de ser recolectados, a efectos de fijar sus principios activos y salvaguardarlos de la acción deletérea de numerosos compuestos y fermentos utilizados en la conservación. Con este procedimiento y otros posteriores se eliminan todas las sustancias terapéuticamente inactivas, dando finalmente un extracto polvoriento "puro" conocido con el nombre de ***intracto*** que es sometido a la acción de distintos solventes (agua o alcohol) para la elaboración de extractos, tinturas, etc.
Los extractos bien preparados por lo general son de color oscuro y de aspecto fino, liso y transparente. Sólo cuando son preparados al vacío presentan una coloración más clara. Los extractos de color verdoso son preparados a partir de las hojas de una planta, debiéndole esa tonalidad a la presencia de clorofila. En los casos de extractos provenientes de flores, son oscuros al comienzo pero luego se van aclarando debido a la oxidación que sufre la clorofila.
Para plantas secas los agentes de disolución más empleados son el agua, alcohol y éter, empleados separadamente, en mezclas apropiadas o en forma sucesiva. El alcohol impide la disolución de sustancias gomosas y pépticas y, al mismo tiempo, facilita la disolución de alcaloides y esencias. Para las plantas frescas, el vehículo de extracción debe contener agua para facilitar el procedimiento. La elección del disolvente está en función de la droga y de la solubilidad de los principios activos. Cuando por algún motivo el paciente no pueda recibir extractos o tinturas alcohólicas (por ejemplo ulcerosos, alcohólicos, niños) se puede reemplazar por *extractos de glicerina líquidos.* La *glicerina* proporciona un sabor más dulce que la hierba amarga y da una sensación de tibieza en la boca que las hace más aceptables en los niños.
Los *macerados y extractos glicerinados* utilizan como disolvente a la *glicerina* y como parte activa del vegetal a los sectores del mismo que estén experimentando crecimiento (yemas, tallos jóvenes, pequeñas raices, etc).

Son preparados muy diluidos (1/200 parte del peso de la planta seca) por lo que su acción terapéutica queda muy limitada y difícil de analizar. En cambio son muy empleados por los laboratorios homeopáticos. Aunque la *glicerina* es un medio excelente para los vegetales solubles en agua, no es un solvente eficaz para hierbas que contengan resina y caucho (como la *mirra* o el *chaparral).* Los extractos de hierbas secas deben contener como mínimo un 60% de glicerina con un 40% de agua para ser conservados, mientras que los de plantas frescas requieren aun mayor concentración de *glicerina.* El tiempo de conservación de los extractos de *glicerina* es más corto que el de los extractos de alcohol, aunque al agregarles *ácido cítrico* pueden durar hasta 2 o 3 años.
La práctica de elaborar extractos tiende a reducir el principio activo en un pequeño volumen. La técnica de obtención de los extractos comprende los cinco procedimientos ya descriptos a propósito de las tinturas y aceites esenciales, aunque los más usados son la *maceración* y la *lixiviación*. El producto final arroja cinco tipos de sustancias:

Extracto Fluido: Se trataría de extractos líquidos, límpidos o ligeramente opalescentes y de coloración oscura, con una titulación alcohólica de 45º. El peso del extracto se corresponde exactamente con el peso de la sustancia empleada como medicamento desecado al aire y pulverizado (relación 1:1). Por ejemplo: 1 ml de extracto fluido representa un gramo de planta, lo cual indica que el disolvente se ha evaporado hasta conseguir una concentración de principio activo similar a la presente en la droga original. Se preparan generalmente agotando las drogas con dos lixiviaciones sucesivas y concentrando la segunda solución obtenida o *colada.* También puede ser por maceración o percolación. El disolvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas, aunque en ocasiones pueden obtenerse por disolución de extractos secos.
Las ventajas de los extractos fluidos se centran en la relación ponderal simple entre la droga y el extracto, facilitando la posología y la prescripción. Son muy empleados para la obtención de formas líquidas (jarabes, gotas, etc). Entre las desventajas figuran sus características organolépticas algo desagradables y la conservación difícil (se alteran fácilmente por el contacto con la luz o el aire).

Extracto Blando: Se trata de extractos semisólidos con una concentración de principio activo superior a la de la droga original, obtenidos por concentración de extractos fluidos, que tienen la consistencia de la miel espesa. En algunas ocasiones la absorción de la humedad atmosférica les confiere una consistencia menos densa. El llamado *extracto pilular o firme* es aquel que tiene la consistencia de una píldora (de ahí lo de pilular), no debiéndose adherir a los dedos.
La mayoría de los Códex les permite un tenor de agua entre el 12 y el 15% aunque en muchas ocasiones se lo lleva hasta un 20-25%. La conservación de un alto tenor acuoso hace que se infecten fácilmente, debiéndose incorporar conservantes antimicrobianos. El disolvente puede ser el agua o mezclas hidroalcohólicas. Al ser difíciles de manipular y poco estables, terminan siendo muy poco empleados.

Extracto Seco: Se logran por concentración de extractos líquidos hasta la eliminación total del disolvente (por evaporación al vacío, liofilización, nebulización o atomización), obteniéndose así un polvo seco ligeramente polvoriento e higroscópico, lo que le permite una fácil manipulación y dosificación. Otra particularidad radica en la alta concentración del principio activo (muy superior a la de la droga original) muy activa en pequeños volúmenes, que permite la preparación de formas galénicas secas.
La relación droga desecada/extracto seco es de 5:1 para los extractos convencionales y menor a 5:1 para los atomizados o nebulizados (ver a continuación). A pesar de estos beneficios, los extractos secos presentan menor solubilidad, debido a materias que se forman en los últimos estados de la evaporación. Contienen sólo un 5-8% de agua o humedad residual. Son recomendables para la elaboración de otras formas farmacéuticas, como ser tinturas, cápsulas y jarabes. Cuando resultan muy higroscópicos, la conservación se hace algo dificultosa, debiéndose resguardar de la luz. Algunos procedimientos adulterantes incorporan glicerina, fécula, goma ó dextrina, a efectos de obtener extractos secos con finas escamas que realcen su aspecto.

Nebulizados: Es un método ultrarrápido de obtención de extractos secos pulverizados, obtenidos por nebulización de la solución extractiva la cual es inyectada en forma de pequeñas gotitas (nebulización) en la parte superior de torres apropiadas. Al caer estas gotitas se encuentran con una corriente ascendente de aire caliente que hace que pierdan su contenido en agua, siendo recogidas en la base de la torre en forma de partículas o glóbulos de extracto seco, pequeños y huecos, altamente higroscópicos.

Los nebulizados presentan algunas ventajas como ser la de concentrar una alta actividad con un peso pequeño, no requerir gran cantidad de excipiente, el poder incorporarlos a las formas secas (cápsulas por ejemplo) y la posibilidad de conservar la actividad de la droga de origen. En la actualidad se emplean bastante, especialmente en Europa.

Extractos Glicólicos e Hidroglicólicos: Se obtienen por tratamiento de la droga (maceramiento generalmente a temperatura ambiente) con un glicol (propilenglicol) o con una mezcla de agua y un glicol, respectivamente. Caracterizan por contener intactas las fracciones aromáticas (aceites esenciales) y las hidrosolubles (taninos, aminoácidos, etc) de manera perfectamente asimilable. La relación droga desecada/extracto es de 1:5, lo que indica que 5 g de extracto se corresponde con 1 g de droga desecada. El hecho de contener propilenglicol hace que se empleen en uso externo o cosmética.

Extractos oleosos: Se obtienen por tratamiento de la droga con aceites vegetales (oliva, coco, girasol). Deben protegerse de la oxidación.

Crioextractos: Se obtienen a partir de la droga fresca congelada, extrayéndose los principios activos mediante nitrógeno líquido, añadiéndosele luego alcohol etílico. Es un método caro aunque suelen ser muy recomendados para obtener enzimas y proteínas de ciertas especies.

A manera de resumen se podrá observar en el siguiente cuadro la relación entre droga desecada y extracto en los diferentes tipos de extractos señalados:

Tipos de extractos	Relación entre droga/extracto
Aceites esenciales (D)	-------
Extractos fluidos incoloros (D)	1:1
Aguas destiladas aromáticas (D)	1:5
Alcoholatos (D)	-------
Tinturas (VD)	1:5 – 1:10
Tint. madres homeopáticas (VD)	-------
Extractos fluidos (VD)	1:1
Extractos blandos (VD)	-------
Extractos secos (VD)	5:1
Extractos secos nebulizados (VD)	-------
Extractos glicólicos (VD)	1:5
Extractos hidroglicólicos (VD)	1:5
Extractos oleosos	-------
Crioextracto	4-5:1

Nota: D (obtenido por destilación de la droga)
VD (obtenido por uno o más disolventes)

Tanto los extractos, como las tinturas, deben conservarse al abrigo de la luz, en envases oscuros, ambiente seco y correctamente tapados, a fin de evitar la penetración de humedad. Se debe tener en cuenta que los extractos en base a alcaloides pueden perder cierto grado de concentración con el paso del tiempo, sobretodo si se trata de extractos blandos o pilulares, siendo más aprovechables en estos casos los extractos secos. Los productos extractivos vegetales pueden formar parte como principio activo o como excipiente de preparados con casi todo tipo de forma farmacéutica.

PRINCIPALES PREPARADOS FITOTERÁPICOS EN BASE A EXTRACTOS

Formas sólidas para administración oral

- **Tisanas Solubles o Infusiones Solubles:** Se pueden presentar como polvo (higroscópico) o granulado (menos higroscópico) rápidamente solubilizable en agua caliente. Están constituidos por uno o mezcla de varios extractos de drogas vegetales, pudiendo ser extractos secos nebulizados, liofilizados o desecados por otros procedimientos, extractos fluidos u otros productos extractivos. El excipiente debe ser también soluble en agua. Puede endulzarse con azúcar, miel o edulcorante. El empleo de extractos estandarizados tanto acuosos como hidroalcohólicos permite constatar la presencia de principios activos con mayor seguridad y constancia respecto a la tisana tardicional.

- **Polvos para Cápsulas y Comprimidos:** Los polvos se obtienen de una o varias partes del vegetal a través de un proceso de pulverización, seguido de una tamización. Provienen de las partes secas de la planta. Con ellos se preparan la gran mayoría de las cápsulas y comprimidos de origen vegetal, o bien son la base de otras formas galénicas: *tinturas, extractos*, etc.
  Tienen la ventaja de permitir una rápida valoración del principio activo, fácil conservación y posología, muy buena actividad farmacodinámica dentro del organismo, y manipulación óptima durante las mezclas o fraccionamientos. Como inconveniente tenemos:

  a) Mayor higroscopicidad (el frasco donde habiten debe estar perfectamente cerrado).
  b) La acción de los jugos digestivos puede interferir con la absorción de los principios activos,
  c) Alta cantidad de tomas para alcanzar la dosis terapéutica (contienen pocos miligramos de droga).
  d) Presentan menor estabilidad y resistencia a la oxidación. En este último caso se suele añadir gas nitrógeno al frasco para evitar la oxidación.

  Cuando los polvos son incorporados en forma de cápsulas (duras, blandas o "softgel") se corre el riesgo, para el paciente, de no poder identificar bien la hierba debido a la intensa granulación que sufre el producto, lo cual favorece el accionar de laboratorios inescrupulosos que tienden a adulterar las formulaciones con hierbas de menor calidad. Asimismo, varios procesos de granulado producen calor, lo cual puede desestabilizar algunos principios activos, por lo que muchos fabricantes han implementado el proceso de granulado en frío.
  Otros laboratorios ofrecen hierbas secadas en frío y aseguran que este proceso permite conservar todos los componentes biológicamente activos de la planta. Debe tenerse en cuenta que muchas cápsulas contienen hasta un 65% de contenido de relleno (de soja o mijo) lo cual les quita concentración y pureza de principios activos. Hoy en día es muy empleado como excipiente en la oficina de farmacia el *sílice coloidal*. Las cápsulas duras de gelatina son útiles para medicamentos vegetales en forma de polvos simples o micronizados, extractos secos y pulverizados y aceites esenciales.



  Presentan la cualidad de ser inodoras, insípidas, de fácil digestión, protectoras de la oxidación y la luz. Como el llenado de estas cápsulas con extractos secos es dificultosa, se procede a la granulación de los mismos, incorporando una capa de resinas (polímeros de metacrilatos o metilcelulosa) debido a que la gelatina no protege los gránulos contra la humedad. La adición de ácido silícico micronizado reduce la higroscopicidad de los extractos secos.
  Con respecto a los comprimidos, existen las mismas ventajas y desventajas que con las cápsulas. En los comprimidos se suele incluir *estearato de magnesio* que puede provenir de fuentes vegetales o animales, y *fosfato dicálcico,* que puede contener plomo. La incorporación de fibras como elemento de enlace en los comprimidos permite que los mismos absorban agua y se disuelvan rápidamente aumentando su asimilación.

Formas líquidas para uso oral o tópico: Pueden ser preparadas a partir de tinturas y extractos vegetales (fluidos, blandos o secos).

Jarabes – Melitos – Pociones - Elixires: Los ***jarabes*** se utilizan como método para conservar los ingredientes extraídos y, a la vez, como terapéutica en el alivio de la tos y afecciones respiratorias. Se preparan mezclando azúcar (sacarosa) y saborizantes frutales con una infusión, maceración, jugo, decocción o, en el último de los casos, añadiendo una tintura a una solución de azúcar y agua. Los *jarabes simples* (al 85%) constan de 850 g de azúcar para medio litro de agua.



Puede prepararse en frío o más frecuentemente, en caliente (a 80ºC en baño-maría o baño de vapor circulante). La preparación en caliente facilita la eliminación del anhídrido carbónico del agua durante el calentamiento y la velocidad de disolución del azúcar. Suelen tomar cierto color debido a la caramelización de la sacarosa. En caso que se desee administrar un *jarabe* se habrá de calcular bien la dosis. Si se va a prescribir 3 cucharadas de postre diarias durante cuatro días se prepará un frasco de 120 cc.

Se deberá tener cuidado con los pacientes diabéticos, ya que una cucharada sopera contiene alrededor de 12 g de sacarosa y una de café exactamente la mitad. Una dificultad radica en la conservación, ya que si la concentración de azúcar es muy alta puede existir cristalización, siendo así que el jarabe residual ya no tenga la concentración requerida (para evitar esto suele agregarse sorbitol o glicerina). Por el contrario, si no es muy rico en azúcar se corre el riesgo que fermente. Para la preparación de jarabes sin azúcar se emplean excipientes a base de sorbitol, mucílagos, gomas, glicerina, edulcorante, etc, junto a conservantes antimicrobianos (metilparabeno=*nipagín*; propilparabeno = *nipazol,* o sus mezclas: 0,18% y 0,02% respectivamente). Salvo excepciones, la densidad de los jarabes es de 1,32 a 15-20 ºC y de 1,26 a 105 ºC (ebullición). Pueden emplearse clarificantes para mostrar un aspecto límpido (carbón activado, Kieselguhr o tierra de diatomeas).

El ***melito*** se diferencia del jarabe en que en vez de sacarosa contiene miel. En tanto las ***pociones*** se diferencian de los jarabes en su bajo tenor en sacarosa. A diferencia de los jarabes, los ***elixires*** son preparados basados en la combinación de sustancias medicinales con alcohol (entre 15º y 50º) y azúcar (sacarosa) o glicerina. Los elixires no azucarados son tinturas compuestas, tal el caso del *elixir de larga vida,* o el *elixir paregórico.*

El nombre *elixir* proviene del árabe *el eksir* que significa *piedra filosofal.* También se los conoce como *licores* y data su reputación del uso que le conferían los clérigos en la Edad Media, quienes lo preparaban (y lo siguen haciendo actualmente) artesanalmente. Son muy conocidos el Licor Monacal o Benedictino elaborado por los monjes Benedictinos, el cual está basado en un conjunto de más de cincuenta hierbas medicinales autóctonas.

Enolado: Se obtiene tras la maceración del polvo de la planta seca y es incorporado en recipientes de vino con baja graduación alcohólica (14-15º). Hoy ya no se emplean medicinalmente.

Suspensiones: Son compuestos inestables que deben agitarse antes de su uso terapéutico. Hoy en día se elaboran suspensiones integrales de plantas frescas (conocidas como SIPF) elaboradas bajo un moderno método de conservación en frío que les permite mantener la integridad de los principios activos presentes. Otro componente que le permite mantener su integridad es la graduación alcohólica a la que están sujetas (30º), por lo que deben ingerirse diluidas en alguna tisana, jugo o agua.

Emulsiones: Se trata de preparados semisólidos o líquidos para uso interno o externo. Como las tinturas pueden desestabilizar la emulsión por la graduación alcohólica, se puede sustituir por extractos fluidos, secos o blandos. Cuando la emulsión se emplee en uso tópico, puede sustituirse la tintura por extractos glicólicos o hidroglicólicos. La adición de extractos acuosos a temperaturas inferiores a 40º C puede contaminar la emulsión.

Cápsulas Blandas de Gelatina: Los solventes más utilizados son los aceites vegetales, los cuales pueden ser adicionados con pequeñas cantidades de glicoles o poliglicoles. No son recomendables para productos que contengan taninos, ya que con el tiempo se endurecen.

Formas semisólidas de uso externo:

Pomadas: Son una mezcla de productos vegetales y una base aceitosa que le da la suficiente solidez para ser aplicado tópicamente. Se obtienen a partir de polvos, extractos o partes de la planta fresca. Pueden incorporarse a las secreciones de la piel y a través del proceso de fricción inmediato penetran rápidamente. Son muy utilizadas en Fitomedicina las pomadas de *caléndula* y *árnica.* Guardadas en lugares oscuros y frescos se conservan sin problemas durante varios meses.

Ungüentos: A diferencia de la pomada, los ungüentos tienen una consistencia más densa y oleosa lo cual hace que no se incorporen o diluyan en las secreciones de la piel y puedan penetrar libremente. Muchos emolientes dérmicos son aplicados en forma de ungüento.

Cremas: Las cremas presentan una consistencia semisólida o líquida espesa, que en la medida que pueda formularse como emulsión A/O (agua/aceite) permitirá incorporar extractos acuosos en la fase interna y oleosos en la externa.

Geles: Cuando a la acción del componente activo se le quiere añadir el efecto térmico frío, se suelen utilizar entonces los ***geles.*** Son importantes pues concentran el 50% del peso de la planta fresca. El gradiente alcohólico final es determinante en la preparación de geles acuosos o hidrogeles, puesto que los agentes gelificantes no actúan ante determinados gradientes alcohólicos.
En el caso del *carbopol* tolera hasta un 40% de alcohol si se neutraliza con *trietanolamina.* El contenido final de *propilenglicol* al ser fluidificante, puede desestructurar el gel. Su concentración en preparados glicólicos e hidroglicólicos puede variar entre 25-100%. En la idea de obtener un preparado con buena consistencia se incorporan o mezclan con un gel neutro en partes proporcionales (45% de gel activo y 55% de gel neutro). Deben usarse rápidamente ya que sus principios se inactivan con el paso del tiempo. Entre los más destacados tenemos el *gel de hamamelis* en patología venosa.



Pomada



Crema



Gel

Otros: Los ***emplastos*** y ***compresas*** son vendajes de algodón o tela aplicados bajo presión y que están impregnados con infusiones o decocciones vegetales tibios. Algo similar es la ***cataplasma*** la cual consiste también en un vendaje de algodón o tela, en ocasiones son "bolsitas", pero que en vez de infusión o decocción, utiliza directamente la hierba humedecida. Se utilizan para calmar dolores, madurar absesos, reducir inflamaciones o supuraciones, etc.





Finalmente existen otros procedimientos como los ***baños de vapor*** (por ejemplo con eucaliptus); ***hidroterápicos*** (baños de asiento de *malva*); ***arcilla*** (muy utilizada en fitocosmética, consiste en mezclar arcilla con una parte triturada de la planta y aplicarla en forma de máscara); ***lavativas***; ***supositorios; óvulos; enjuagues; gargarismos*** y por último la forma más antigua de aprovechamiento de una planta medicinal: *recolectarla fresca, lavarla, trozarla y* ***comerla*** *(diente de léon, ajo, ortiga, achicoria, soja, etc).*

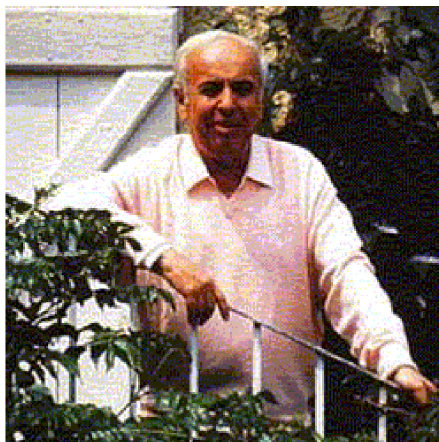

Inhalaciones de vapor


Máscara facial



Producto colutorio

Un método curioso que fue muy utilizado por algunos pueblos europeos y popularizado por el fitoterapeuta francés Maurice Mességué, es el de los ***maniluvios*** y ***pediluvios.*** Consisten en maceraciones simples que son utilizadas para realizar baños de pies o manos durante ocho minutos, dos veces al día. El mecanismo de acción sería de tipo "osmótico" pudiéndose de esta manera tratar todo tipo de afecciones (no solo limitada a las extremidades), siendo muy empleada en la antigüedad por las comunidades indígenas.
Mességué fue muy popular en los años que trascurrieron entre 1945 y 1965, contándose entre su clientela al papa Juan XXIII, el Rey Faruk de Egipto, la famosa bailarina conocida como "La Mistinguette", el primer ministro alemán Adenauer, el presidente francés Herriot y el premier británico Winston Churchil, entre otros.


Maurice Messegué


maniluvio


pediluvio

<u>Referencias</u>:

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Corpus Edic. Bs. Aires.
- Bruneton J.(1991). *Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia.* Ed. Acribia S. A.
- Camponovo L. y Bandoni A. (1955) *Farmacología: Materia Médica y Terapéutica.* López-Etchegoyen (Ed).
- Duraffourd C, d'Hervicourt L, Lapraz J. (1986). *Cuadernos de Fitoterapia Clínica.* Edit. Masson.

- Fauron R. (1995). Galénica y Fitoterapia. Aspectos cualitativos. *Natura Medicatrix*. 37: 54-60.
- Herb Research Foundation (1996) *¿Capsules, tablets, tinctures or teas?.* HRF Retailer News. Pp. 1-4. August.
- Hostettmann K.; Marston A. (1995). *Chemistry and Pharmacology of Natural Products.* Cambridge University Press. Cambridge, United Kingdom.
- Kuklinski C. (2000). *Farmacognosia.* Edit. Omega S. A.
- Machado Rocha L. (2000). Control de Calidad de Productos Fitoterapéuticos. En: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos.* Autor: Sharpain N. Convenio Andrés Bello. Cyted.
- Pellecuer J. (1993). *Investigación Científica en Fitoterapia: de la planta al medicamento.* Universidad de Montpellier. Natura Medicatrix. 32: 21-24.
- Perdomo de Castro C. (1991). *Técnicas Farmacéuticas de Preparación.* En: *Plantas Medicinales: Compendio de Farmacología Vegetal.* Fedicor. Colombia.
- Piñeros Corpas, J., García Barriga H., Montaña Barrera E. (1988). *Extractos Naturales de Plantas Medicinales.* Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas.
- Sharapin N. (2000). *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterápicos.* CYTED. Convenio Andrés Bello.
- Trease G. and Evans W. (1991). *Tratado de Frmacognosia.* 13ª Ed. Edit. Interamericana.
- Wagner H. and Bladt S. (1996). *Plant Drug Analysis.* Springer-Verlag. Berlin.

PRINCIPIOS ACTIVOS DE LAS PLANTAS MEDICINALES

Cuando hablamos de las bondades terapéuticas de las plantas medicinales, indudablemente debemos referirnos a los principios activos que ellas contienen para su utilización en las distintas patologías.
Definimos como ***principio activo*** *a aquel compuesto químico presente en la droga vegetal responsable de los efectos terapéuticos previamente constatados.* En tanto, definimos como ***droga vegetal*** *aquella parte de la planta (raíz, tallos, hojas, sumidades, corteza, etc) o derivado de éstas (goma, resina, látex, etc) que luego de ser colectada, procesada y conservada (secado, por ejemplo), posee una composición y propiedades tales que posibiliten su empleo medicinal, siendo reconocida por las farmacopeas como la responsable de las virtudes terapéuticas.*
Aparentemente la palabra *droga* derivaría del holandés *droog* y del francés *drogue* que significa *seco,* en alusión al estado en que por tradición se suelen suministrar las partes de las plantas en medicina. Por ejemplo, las hojas de *digital* en fresco no se consideran droga vegetal hasta que no pasen por los procesos de *colecta, trozado, secado y conservado.* Si bien buena parte de los fitoterapeutas tradicionales recomiendan el uso "in toto" ó íntegro de la droga vegetal con fines terapéuticos, otros más *cientificistas* (en especial los laboratorios de especialidades medicinales) recomiendan usar únicamente el principio activo útil aislado.
Tanto una como otra posición tienen sus adeptos y detractores. Para los primeros no puede existir una verdadera acción terapéutica inherente a un solo constituyente de la droga vegetal. *A priori*, es menester considerar a la planta como un ser viviente, en donde todas sus estructuras moleculares coexisten en armonía e interdependencia, formando fitocomplejos conformados por la unión de principios activos, sustancias coadyuvantes, trazas minerales, etc, que se **sinergian** y **equilibran** de tal manera que optimizan el resultado buscado. Asimismo, la infusión con la droga vegetal entera suele ser más fácilmente absorbible a nivel intestinal que cualquiera de sus componentes activos aislados. En cambio, para los segundos, el aislamiento y estandarización de un principio activo es de suma importancia, ya que ello permite eliminar sustancias tóxicas presentes en la droga vegetal.
Existen muchas evidencias en las cuales comparado el principio activo supuestamente útil *versus* el fitocomplejo presente en la droga vegetal, la actividad resulta superior en este último caso (por ejemplo, el *harpagósido* aislado *versus* fitocomplejo de la raíz de *Harpagophytum procumbens;* o el *valepotriato* aislado *versus* el fitocomplejo de la raíz de *Valeriana officinalis).* Incluso en el caso del *sen (Cassia acutifolia)* la administración de la droga "in toto" atenúa la toxicidad de la planta, comparado con la administración de los principios activos (antroquinonas) administrados por separado.



Harpagofito

Un estudio realizado por un instituto farmacéutico japonés ha corroborado, por ejemplo, que las *saponinas* presentes en muchas plantas medicinales aumentan la absorción y actividad de otras sustancias presentes en ellas, como el calcio o la sílice. Asimismo, las saponinas del *jaboncillo japonés* (*Sapindus mukorossi)* aumentan la absorción intestinal de ciertos antibióticos naturales. De igual modo se comprobó que las saponinas del ginseng *(Panax ginseng)* ayudan a solubilizar los componentes insolubles de la raíz de la planta china *Bupleurum*, lo que implica que a la hora de prescribir esta planta en forma oral se lo haga conjuntamente con el *ginseng.*



Kava-kava

Es cierto que la gran variabilidad fitoquímica entre ejemplares de una misma especie (debido a diferentes épocas de recolección, distintos suelos, climas, etc) resulta un obstáculo a la hora de optimizar un resultado terapéutico, lo cual obliga en muchos casos a estandarizar el producto final en base a asegurar un porcentaje fijo de principio activo en todos los lotes. Es lo que ocurre con los *partenólidos* del *Tanacetum parthenium,* que logran generar su actividad antimigrañosa a partir de una cierta concentración. Pero también es cierto que la gran mayoría de los casos de hepatotoxicidad denunciados con extractos de *kava-kava (Piper methysticum*) ocurrieron con los productos que habían sido estandarizados con altos porcentajes de *kavalactonas*, hecho que no ocurrió con aquellos productos que fueron elaborado con polvo de la droga vegetal sin estandarizar, ni tampoco con infusiones de la corteza (que es su uso tradicional).
Generalmente las especies que mayor variabilidad de principios activos presentan son las que contienen aceites esenciales. Es el caso del *tomillo (Thymus vulgaris)* que presenta gran cantidad de variotipos. Otras plantas, en cambio, han demostrado su eficacia casi permanentemente en forma de tisanas, ya que las diferentes variaciones de sus principios activos suelen ser mínimas, no afectando el resultado final terapéutico.

Por lo tanto, estimo que no se puede establecer una regla fija para todas la especies. Quizás lo óptimo (según la opinión de la mayoría de expertos, a la cual suscribo) es la de trabajar con fitocomplejos donde exista al menos una estandarización del principio activo más importante responsable de la actividad terapéutica, o en su defecto, una sustancia marcadora (identificatoria de toda la especie) que no precisamente debe tener un rol terapéutico. En casos de formas galénicas simples (tisanas, tinturas), también se pueden estandarizar. En el caso de infusiones o decocciones, el simple hecho de haber recolectado el material en condiciones de cultivos controlados, con plantas pertenecientes a un mismo período vegetativo y procediendo al secado correcto, se considera una forma de estandarización.



Ejemplos de productos estandarizados: *Ginkgo biloba* (24% de flavonglicósidos y 6% de terpenlactonas), *Tanacetum parthenium* (0,7% de parthenólidos) e isoflavonas de soja estandarizadas

CLASIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y NATURALEZA DE LOS COMPONENTES

En principio ha de aclararse que existen tres tipos de compuestos presentes en las plantas: los inorgánicos (agua, minerales), aquellas que provienen del metabolismo primario (esencial para la vida); y los provenientes del metabolismo secundario (no son esenciales para la vida).

Inorgánicos: El *agua* representa un importante porcentaje de la planta fresca (60-80%); algo menor en las partes leñosas (40-45 %) y casi ínfima en las semillas. Por su parte los *minerales* representan algo menos del 5% del peso de la planta desecada y suelen presentarse bajo diversas formas: como sales solubles (cloruros, sulfatos), sales cristalizadas (carbonato u oxalato de calcio) y combinados (azufre en heterósidos azufrados, cobre, zinc y manganeso en las enzimas, cobalto en la vitamina B_{12}, etc).

Compuestos orgánicos procedentes del metabolismo primario: Destacan aquí los *glúcidos (osas simples o monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos), lípidos y ceras vegetales, aminoácidos y proteínas, ácidos nucleicos y compuestos nitrogenados.*

Compuestos orgánicos procedentes del metabolismo secundario: Entre ellos tenemos: *isoprenoides (aceites esenciales, terpenos, saponinas, cardiotónicos), alcaloides* y *derivados fenólicos.* Como subgrupo de los derivados fenólicos figuran los *shikimatos (fenoles, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanos, flavonoides, antocianinas, taninos)* y *acetatos (quinonas, antracenos).* La mayoría de los principios activos a utilizar en fitomedicina provienen del metabolismo secundario. Ya en 1912 el químico suizo G. Trier confirmó que los aminoácidos y sus derivados simples sirven de precursores como ruta biosintética para alcaloides estructuralmente complejos.

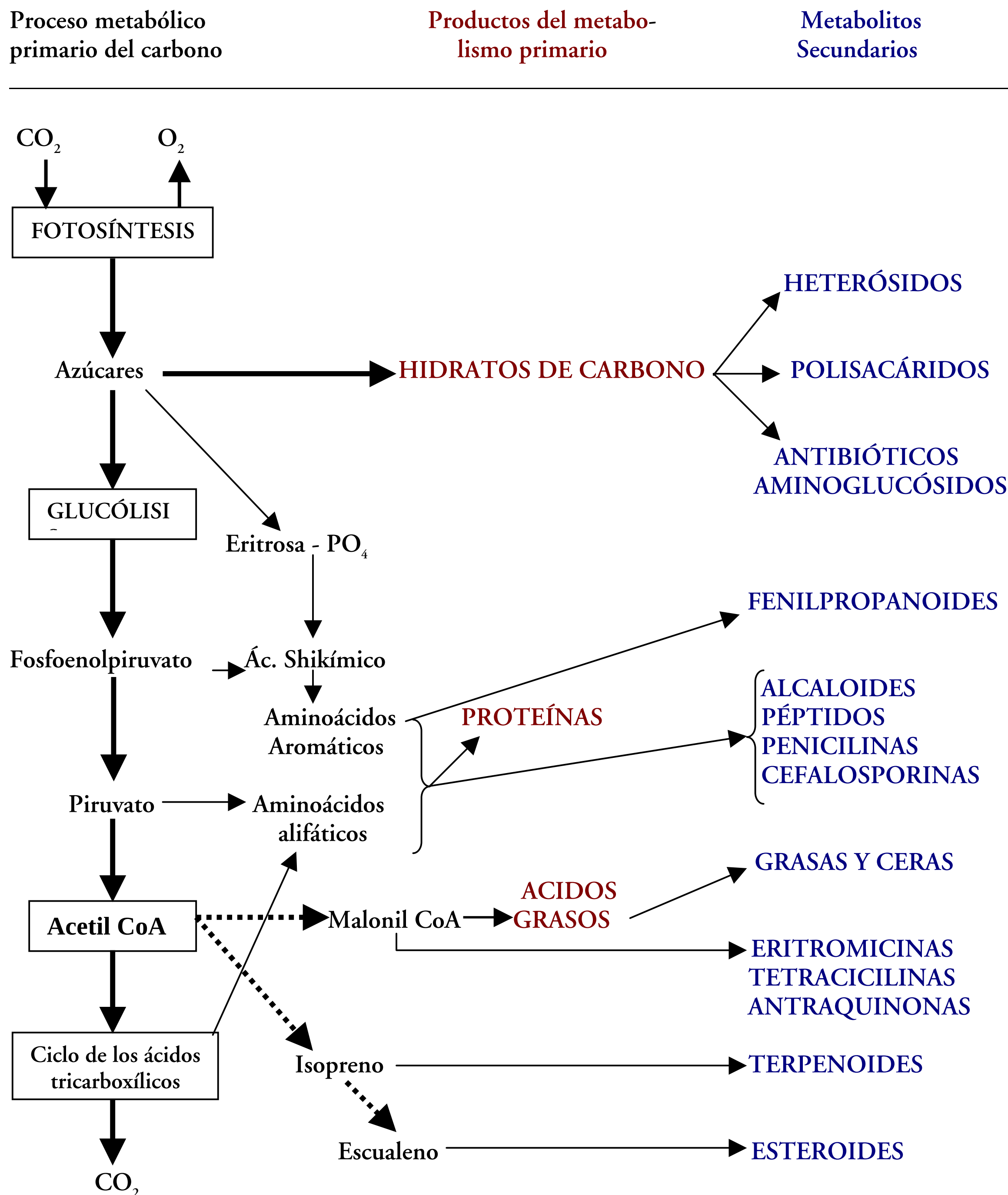


Figura 1: Interrelaciones de los procesos de biosíntesis que llevan a la formación de componentes secundarios en las plantas

No todos los principios activos gozan del mismo grado de solubilidad, ya que el mismo dependerá del tipo de solventes utilizados (glicoles, glicerina, etc), el pH ácido o alcalino del medio, el grado de alcoholatura, polimorfismo de presentación (las formas cristalinas tienen mayor biodisponibilidad) y la granulación del polvo. Los factores climáticos (temperatura, humedad, etc) también provocan reacciones químicas en la planta que pueden alterar o modificar los principios activos. De igual manera se pueden observar alteraciones cuando, una vez ingresados al organismo, deben enfrentar a las enzimas digestivas, el pH del medio, la flora bacteriana o el metabolismo hepático. A continuación se expondrán los componenetes químicos más importantes:

Glúcidos o Hidratos de Carbono

Se trata de compuestos orgánicos (conocidos vulgarmente como azúcares) provenientes del metabolismo primario y que en su estructura presentan una función aldehido o cetona y el resto de los carbonos hidroxilados. La fórmula general es $Cn(H_20)n$. En la planta son los primeros elementos que se forman a partir de la fotosíntesis (por fosforilación oxidativa) y se erigen en el factor más importante desde el punto de vista energético-estructural. Son almacenados como fuente de energía en forma de almidón, interviniendo en el transporte de energía (como sacarosa) y colaboran en la construcción de las paredes celulares (celulosa y otros polisacáridos). Además suelen ser la base de futuros metabolitos. Se clasifican en *osas simples, holósidos y heterósidos.*

Osas simples o monosacáridos: Se trata de moléculas simples que presentan entre 3 y 9 carbonos. Según la longitud de éstos tendremos: *triosas* (C_3), pentosas (C_5), hexosas (C_6), etc. Sobre estas cadenas se disponen diferentes grupos: *hidroxilos, aldehídos, carboxilos, cetónicos*, etc. Destacan por ser solubles en agua y poco solubles en alcohol. La presencia de carbonos asimétricos determinará la existencia de isómeros "d" (dextrógiros, la gran mayoría) o "l" (levógiros). Como ejemplos tenemos: *d-glucosa, d-fructosa (levulosa), manitol, d-sorbitol, xilitol, fitina, inositol.*

d (+) Glucosa: Se obtiene por hidrólisis química o ácida de la sacarosa y por hidrólisis enzimática del almidón. Presente en numerosos vegetales, contiene 6 átomos de carbono con una función aldehído. Se emplea en la preparación de soluciones hipertónicas e isotónicas (en casos de rehidratación), como vehículo de medicamentos, como aporte energético, e industrialmente se emplea en forma líquida como anticristalizante y regulador de la untuosidad.

d (-) Fructosa: Se encuentra presente en varios frutos y en la miel. Se obtiene por hidrólisis de la sacarosa y de la inulina (polisacárido presente únicamente en la familia *Compuestas),* o también por hidrólisis ácida del almidón y posterior isomerización. Se emplea en nutrición parenteral, en dietas hipocalóricas, hipoglucemiantes y en dietas de alta competición deportiva.

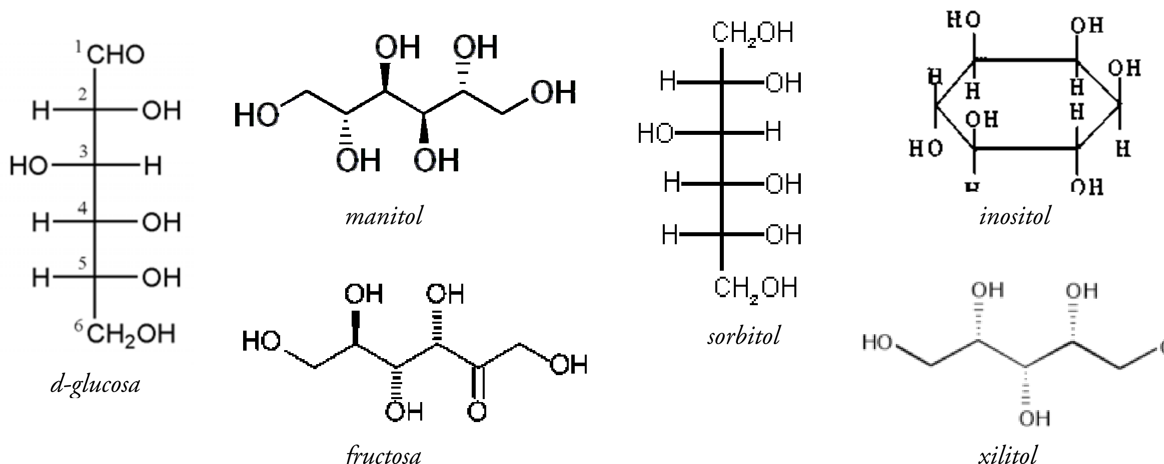
Manitol: Presente en pocas especies: *algas pardas (Laminaria spp.),* maná del *fresno florido* (exudado azucarado y desecado al aire obtenido del tronco de *Fraxinus ornus).* Se trata de un poliol de 6 átomos de carbono obtenido a partir de la manosa o de la glucosa. Se emplea como regulador del tránsito intestinal (en pediatría), para reducir aumentos bruscos de la presión intracraneana y como diurético osmótico no metabolizable, a ser administrado en perfusión lenta (contraindicado en hiperosmolaridad plasmática y deshidrataciones).

d-Sorbitol: Presente en los talos del alga *Bostrychia scorpoides* y en los frutos del *serbal (Sorbus aucuparia)* de donde deriva el nombre. En la industria se obtiene por medio de una reducción electrolítica o hidrogenacón catalítica de la glucosa. Entre sus usos destacan sus virtudes colagogas (no dar en casos de obstrucción intestinal), eupépticas, laxantes suaves, como edulcorante no cariogénico y como base para la síntesis de vitamina C. También se emplea como excipiente de jarabes en preparados para diabéticos donde la sacarosa está contraindicada.

Xilitol: Se obtiene a partir de las xilasas presentes en el aserrín o de los restos de tejidos lignificados del abedul *(Betula alba)* y de la caña de azúcar *(Saccharum officinarum).* Se emplea como edulcorante no cariogénico en la elaboración de caramelos, chicles y pastas dentales, resultando útil en candidiasis oral y osteoporosis.

Fitina: Se trata de un poliol cíclico en forma de sal (fosfato) y un hexafosfato cálcico de inositol, presente en algunos cereales como en el salvado de *trigo (Triticum vulgare).* Entre sus usos destaca la aplicación en casos de litiasis renal e hipercalciurias, al descender la eliminación de calcio por riñón.

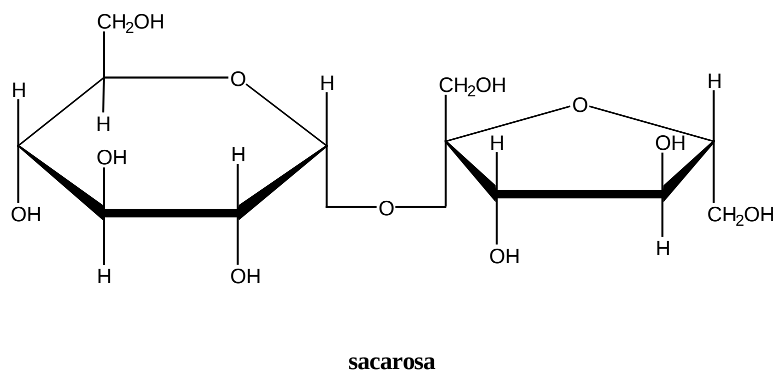
Inositol: Se emplea como fuente de *hexanicotinato de inositol* para el tratamiento de hipercolesterolemia y como hepatoprotector y colagogo.



d-glucosa *manitol* *sorbitol* *inositol* *fructosa* *xilitol*

Holósidos: Moléculas complejas resultantes de la combinación o unión de varios monosacáridos. Constituyen una forma de reserva energética en las plantas. El número de estos determinará si se tratan de *oligosacáridos* (< 10 monosacáridos) o *polisacáridos* (> 10 monosacáridos).

Oligosacáridos: Según la naturaleza de las osas que lo conforman se clasifican en *oligosacáridos homogéneos* (constituidos por un solo tipo de osa) y *oligosacáridos heterogéneos* (constituidos por diferentes osas). De acuerdo a sus propiedades podrán ser reductores o no reductores. Destacan por ser son solubles en agua y en alcohol de 70-80º. Como ejemplo tenemos la *sacarosa* (glucosa + fructosa), *maltosa* (glucosa + glucosa), *lactosa* (glucosa + galactosa), *manotriosa* (glucosa + galactosa + galactosa), etc.
La *sacarosa* constituye un importante sistema de reserva energética para el vegetal, acumulándose en especies como la *caña de azúcar (Saccharum officinarum), remolacha azucarera (Beta vulgaris), palmera datilera (Phoenix dactylifera)* o *arce de azúcar (Acer saccharinum).* Se obtiene industrialmente de las dos primeras y se emplea como excipiente de numerosas formas farmacéuticas, como conservante (en alta concentración impide el desarrollo de gérmenes y reduce la actividad del agua), como organoléptico y edulcorante.



sacarosa

Polisacáridos: Se trata de macromoléculas con varias funciones en el vegetal: constituyen los componentes plásticos de las plantas confiriéndoles rigidez a las paredes (ej: celulosa, hemicelulosa), como reserva energética (almidón, glucógeno, inulina), como protectores frente a la desecación de los tejidos (mucílagos) y como elementos de defensa frente a la agresión de insectos, microorganismos, etc.
Según la naturaleza de los monosacáridos que lo constituyen se dividen en:

a) Homogéneos: Proceden de la polimerización de un tipo de monosacárido, como el almidón y la celulosa. Pueden originarse a partir de la acción enzimática polimerizante de microorganismos como es el caso del *dextrano,* a partir de algas *(ácido algínico, carragenanos, agar-agar)* y de vegetales superiores (almidón, celulosa).

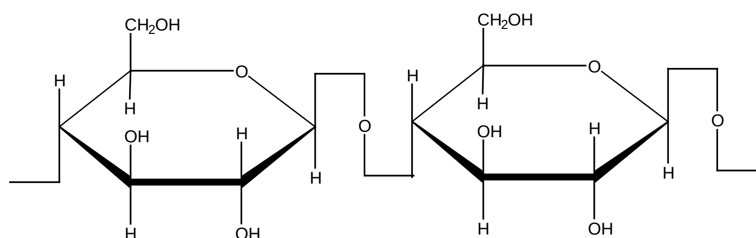


El ***dextrano*** es empleado como sucedáneo del plasma y en colirios (mejoran la tolerancia de lentes de contacto). El *sulfato de dextrano* (P.M. 10.000) se utiliza como anticoagulante en pomadas en casos de trombosis, edemas y várices. Por su parte el ***ácido algínico*** está presente en las paredees de casi todas las algas pardas, en especial en los géneros *Fucus, Laminaria y Macrocystis.* Es un polímero lineal constituido por *ácido gulurónico* y *ácido manurónico* y se encuentra bajo la forma de alginatos, es decir como sales mixtas de Na, Mg, K y Ca, aunque en el proceso extractivo se obtiene sólo *ácido algínico*.

Los ***carragenanos*** son polisacáridos aislados de algas rojas (Rodofíceas), tales como *Gigartina mamillosa* y *Chondrus crispus.* Son solubles en agua caliente, incompatibles con sales de amonio cuaternario y gelatina, e inestables en medio ácido. Son muy poco tóxicos y caracterizan por aumentar de volumen y poseer propiedades reológicas, lo cual los hace indicados como laxantes mecánicos, protectores de la mucosa gástrica y saciógenos. Debido a sus propiedades viscosizantes, gelificantes y estabilizantes, son muy empleados en la industria farmacéutica.

El ***agar-agar (gelosa)*** es un complejo conformado por tres polímeros lineales de galactosa, obtenible también de algas rojas, en especial de los géneros *Gelidium, Pterocladia, Gelidiella, Euchema* y *Gracillaria.* Se presenta en forma de tiras, polvo o escamas y en contacto con el agua hirviente se obtienen geles muy viscosos. No es tóxico y tampoco metabolizable. Se emplea como laxante mecánico, protector de mucosas, como soporte en placas cromatográficas, en técnicas inmunológicas de diagnosis, para la preparación de medios de cultivo sólidos (en microbiología) y como espezante, gelificante, estabilizante y viscosizante en la industria farmacéutica y alimentaria.

Finalmente entre los procedentes de vegetales superiores sobresalen el almidón, celulosa, fructosanos-inulina, gomas, mucílagos y pectinas. El ***almidón*** (polímero de amilosa y amilopectina) constituye la reserva enérgica principal de estas plantas, siendo abundante en las semillas de cereales y leguminosas, frutos, tubérculos (féculas), y rizomas. Por hidrólisis genera glucosa, la cual industrialmente permite obtener sorbitol y a partir del sorbitol ácido *ascorbico*. El *almidón oficinal* se obtiene del trigo, maíz, arroz y patata. Muy empleado en la industria textil, papelera, alimentaria (harinas, cerveza, etc) y en farmacia como excipiente para la preparación de comprimidos y demás formas galénicas. En terapéutica se utiliza como antídoto en intoxicaciones por yodo.



celulosa

La ***celulosa*** es un polímero lineal de glucosas formada por al menos 300 unidades, que se localiza en las membranas celulares de las plantas confiriéndoles solidez estructural. Suele encontrarse mezclada con hemicelulosa (galactomananos), pectina (poligalacturonanos) y lignina (componente no glucídico formado por polimerización del fenilpropano). La celulosa se obtiene industrialmente a partir de las fibras de algodón (contienen cerca de un 98% del polímero en forma casi pura) o de la madera de los árboles (40-50%). De la celulosa se obtienen derivados semisintéticos de amplio empleo farmacéutico como *metil-celulosa, carboxi-metilcelulosa, tetranitrato de celulosa (colodión), etc.* La carboxi-metilcelulosa al disolverse forma soluciones coloidales viscosas empleadas como saciante, laxante y antiácido. El *acetato de celulosa* es empleado en nuevos sistemas de liberación de fármacos y el acetoftalato de celulosa para el recubrimiento entérico de comprimidos.

Los ***fructosanos-inulina*** se localizan en los órganos subterráneos de especies pertenecientes a las familias de las *Compuestas, Campanuláceas, Liliáceas* y *Gramíneas*. Constituyen reservas glucídicas de las plantas y en el organismo humano se comportan como diuréticos osmóticos, al aumentar la presión osmótica del líquido tubular, inhibiendo la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Este mecanismo las capacita para el estudio de la velocidad de filtración glomerular en pruebas diagnósticas *in vivo,* de manera similar al manitol. Entre las especies que las contienen tenemos: *achicoria (Cichorium intybus), diente de león (Taraxacum officinalis), espárrago (Asparagus officinalis*), grama (*Agropyrum repens*), etc. A su vez, la inulina sirve como fuente comercial de fructosa.

b) Heterogéneos: Conformados principalmente por gomas *(karaya, arábiga, tragacanto)* , mucílagos neutros *(goma de garrofín, guar, tamarindo),* mucílagos ácidos *(psyllum, ispágula, llantén, malva, lino), pectinas.*

Se denomina ***goma*** a cualquiera de las sustancias glucídicas exudadas por las plantas o árboles que, en combinación con el agua, dan soluciones coloidales de consistencia pegajosa. Se hacen evidenciables al cortar o abrir una corteza o tallo y su función en el vegetal es precisamente taponar las heridas o incisiones que se le practiquen. La palabra *goma* deriva del vocablo egipcio *"kemai"* ó *"kami"* que se refiere al exudado de vegetales del género *Acanthus.*

Las cualidades adhesivas de estos materiales se remonta a la época del hombre de las cavernas, quienes en sus pinturas hechas con barros coloreados sobre las paredes, agregaron sustancias que dieran una mayor adhesión a los mismos. Incluso los antiguos egipcios usaban exudados vegetales para dar mayor consistencia al vendaje de las momias.

Un ejemplo es la ***goma arábiga*** proveniente de varias especies del género *Acacia* que tiene la particularidad de ser soluble en agua. Se emplea extensamente en farmacia para la elaboración de tabletas, como estabilizante de suspensiones y en medicina tiene propiedades antitusivas y antiinflamatorias, También se emplea en alimentación, cosmética e industria textil. En tanto la ***goma de tragacanto*** es poco soluble.



Acacia senegal

Se obtiene del tallo de la especie *Astragalus gummifer,* y suele emplearse como excipiente galénico y espesante industrial. Finalmente la ***goma de karaya*** *(Sterculia tragacantha, Sterculia urens)* caracteriza por ser atóxica y no absorbible a nivel digestivo (regula el tránsito intestinal, empleándose en gastroenterocolitis). También como coadyuvante para regímenes de adelgazamiento al generar sensación de saciedad.

En Argentina, debido a las condiciones económicas imperantes a comienzos de 1950, el país se abastecía de *goma* a través de la importación del producto originado en el algarrobo europeo *(Ceratonia siliqua)* el cual se utilizaba como espesante o aglutinante de alimentos. El cese de la importación produjo una búsqueda de alguna alternativa local. Fue así que se encontró en la semilla de un árbol leguminoso oriundo del norte de Santa Fe, Chaco y Formosa, conocido como *espina corona (Gleditsia amorphoides),* un galactomanano similar al europeo. También se encontró una sustancia similar, aunque de menor calidad, en el exudado de un árbol chaqueño conocido luego como *goma brea (Cercidium australe).* No obstante tener la Argentina ejemplares "gomosos", las necesidades locales son superiores a la capacidad de producción interna, de ahí que se siga importando goma arábiga, tragacanto o caraya.

Los ***mucílagos*** son polisacáridos mixtos, inodoros e insípidos, de cadena larga, que la planta utiliza para su crecimiento y reproducción, ya que en ellos la planta acumula agua y es fuente nutritiva cuando se necesite.

En las semillas actúan como agentes de retención hídrica con el objetivo de facilitar la humectación necesaria para germinar. Los mucílagos se localizan en un tipo de células especializadas (células mucilaginosas) siendo muy frecuentes en las especies marinas. Tanto los azúcares de cadena larga (*mucílagos, pectinas, celulosa, almidón, inulina)* como los azúcares de cadena corta (*glucosa, fructosa, sacarosa)* alcanzan hasta un 75% del contenido total en seco de la planta. La propiedad que tienen las plantas mucilaginosas de conservar el calor durante mucho tiempo ha hecho que fueran usadas desde antiguo en forma de compresas. Los mucílagos se pueden clasificar en dos tipos diferentes: *ácidos* y *neutros.*

Los *mucílagos ácidos* participan en la formación de *pectinas,* encontrándose principalmente en tres familias: *Plantagináceas, Lináceas y Malváceas.* En este grupo destacan: *zaragatona, ispagula y llantén (Plantago spp.), lino (Linum isitatissimum), malvavisco (Althaea officinalis) y malva (Malva sylvestris).* Se emplean fundamentalmente como laxantes mecánicos y tienen un papel protector sobre las mucosas. A dosis bajas o normales tienen acción frenadora del peristaltismo intestinal. En cambio en dosis mayores, lo estimulan. Por ejemplo en estómago, los mucílagos ácidos forman una capa viscosa que atenúa las irritaciones, retrasando la percepción de las sutancias químicas amargas y ácidas. En el árbol respiratorio calman la irritación que pueda provocar tos. A nivel inmunológico, muchos han demostrado propiedades inmunoestimulantes.

Los *mucílagos neutros* por su apariencia reciben el nombre de gomas, aunque no lo sean ya que se tratan de productos fisiológicos y no patológicos. Estos mucílagos se despolimerizan y forman azúcares. Destacan en este grupo la *goma de algarrobo* o *garrofín (Ceratonia siliqua), goma guar (Cyamopsis tetragonolobus*) y *goma de tamarindo (Tamarindus indica).*


Ceratonia siliqua


Cyamopsis tetragonolobus


Tamarindus indica

La *goma de algarrobo* se obtiene por molturación de las semillas y se emplea como espesante en dietas hipocalóricas y como espesante de biberones para evitar vómitos en los niños. Al triturar la pulpa y las semillas se obtiene una harina con propiedades antidiarreicas muy empleada en pediatría. La *goma guar* se obtiene por trituración del albumen de las semillas y aparte de emplearse como espesante, tiene la virtud de reducir los niveles de glucosa en sangre ya que disminuye la absorción de azúcar en intestino. Suele emplearse como sustituto de la anterior. Finalmente la *goma de tamarindo* (se obtiene por pulverización del endosperma de las semillas) presenta funciones laxantes osmóticas, carminativas y digestivas.

Las ***pectinas*** son polisacáridos ácidos complejos cuyo componente mayoritario es el *ácido D-galacturónico*. Abundan en frutos como los de la manzana *(Malus domestica)* y cítricos *(Citrus spp);* y en raíces como la *remolacha (Beta vulgaris), genciana (Gentiana lutea*) y *zanahoria (Daucus carota).* Al madurar los frutos, las *pectinas* se degradan en azúcares y ácidos orgánicos. Industrialmente se obtienen a partir del deshecho de las frutas mencionadas y su función es la de protección gastrointestinal, antidiarreica, hemostática, estabilizante de emulsiones en dietética y alimentación. Con ellas se preparan las formas *retard* de antibióticos e insulina.

Heterósidos: Están conformados por la unión de una fracción glucídica con otra no glucídica, denominada aglicón o genina. De acuerdo a la estructura del aglicón tendremos: *saponinas, cumarinas, etc.* Dada su complejidad se estudiarán más adelante en un capítulo aparte.

Lípidos

Se trata de sustancias insolubles en agua dererivadas de ácidos grasos de cadena larga que en el vegetal cumplen funciones de reserva energética, revestimiento e impermeabilización (ceras, cutículas) y estructurales (fosfolípidos de membrana, esteroles, esfingolípidos, etc). Localizan preferentemente en los frutos y semillas, estando conformados por ésteres de ácidos grasos con un alcohol o un poliol. Se clasifican en lípidos simples (ésteres de un alcohol con ácidos grasos presentes en aceites, mantecas, ceras) y lípidos complejos (fosfolípidos, glicolípidos).
En los simples dependerá el tipo de alcohol y ácido graso que lo conformen. Se denominan *glicéridos* cuando el alcohol es el *glicerol* (dan lugar a la formación de *triglicéridos*). En los aceites existe una pequeña proporción (0,3-2%) de compuestos no glicerídicos que constituyen la llamada fracción insaponificable, muy empleada en medicina interna (palta y soja en reumatología), cosmetología y dermatología (funciones antioxidantes).
Los ácidos grasos que forman parte de los lípidos se pueden agrupar de la siguiente manera:

<u>Ácidos grasos de cadena abierta:</u> Se dividen en *saturados, insaturados* e *hidroxilados*. Los saturados poseen enlaces sencillos entre sus átomos de carbono. Los insaturados presentan uno o varios enlaces (de tipo *cis*) en la cadena hidrocarbonada. Finalmente los hidroxilados poseen uno o más grupos OH en la cadena hidrocarbonada. El grado de insaturación se mide por el índice de yodo, siendo ello muy importante ya que afecta al punto de fusión. Por ejemplo los ácidos grasos saturados son sólidos a temperatura ambiente.

Saturados	Insaturados	Hidroxilados
Ácido cáprico C_{10}	*Ácido oleico* C_{18}	*Ácido ricinoleico* C_{18}
Ácido láurico C_{12}	*Ácido linoleico* C_{18}	
Ácido mirístico C_{14}	*Ácido alfa-linolénico* C_{18}	
Ácido palmítico C_{16}	*Ácido-gamma-linolénico* C_{18}	
Ácido esteárico C_{18}		
Ácido araquídico C_{20}		

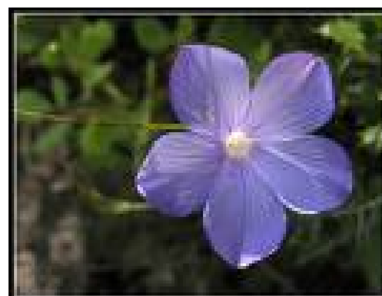
<u>Ácidos grasos de cadena parcialmente ciclada:</u> Constituidos por *ácidos ciclopentanoicos* (por ejemplo *ácidos hidnocárpico* y *chaulmoógrico*) y *ácidos ciclopropenoicos (ácido estercúlico).*

La extracción de los aceites a partir de las plantas puede realizarse por medio de presión mecánica o por disolventes. El prensado puede efectuarse en frío o en caliente. El tratamiento en caliente (a temperaturas no superiores a 100-105ºC) facilita la salida del aceite. Pero en otros casos no es necesario emplear el calor, sino que la sola presión en frío permite obtenerlo. Es el caso del aceite de oliva virgen.
Entre los aceites de interés farmacéutico cuentan el ***aceite de oliva (Olea europaea),*** abundante en ácidos grasos insaturados y pobre en insaponificables. Las farmacopeas recomiendan el aceite virgen obtenido por primera expresión en frío. Entre sus virtudes destacan la actividad colagoga, laxante suave, emoliente (dermatología) y excipiente (oleato por vía externa e inyectable por vía interna).
En cuanto al ***aceite de ricino (Ricinus communis),*** empleado como laxante desde épocas remotas, contiene triglicéridos de ácidos grasos, proteínas (entre ellas la *ricina,* muy tóxica), alcaloides y tocoferoles. La *ricina*, además de ser muy termosensible, no pasa al aceite al ser insoluble en él. Cabe consignar que el *aceite de ricino* ya casi no se emplea como laxante, pero se le han descubierto otros usos: *como vehículo o excipiente de preparados inyectables, para la fabricación de anticoagulantes, para ensayos inmunológicos de antígenos tumorales (la ricina), en la obtención de combustibles y como antifúngico externo.*
Otro aceite importante en la actualidad es el ***aceite de onagra (Oenothera biennis),*** obtenido por expresión en frío de sus semillas. Está constituido por glicéridos con ácidos grasos (principalmente poliinsaturados). Entre ellos destaca el *ácido linoleico* (71%) y el *gamma-linolénico* (10%). Éste último (considerado esencial ya que el organismo no lo fabrica y depende del aporte dietético) resulta útil en casos de dermatitis (acné, eczema atópico), sindrome premenstrual, prevención de infarto de miocardio e incluso en trastornos cerebrales importantes (esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia). Tales virtudes se deben a su actividad antioxidante, antiagregante plaquetraria y precursora de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos).

Merecen destacarse también el aceite de ***borraja (Borago officinalis)*** que suele reemplazar al *aceite de onagra* y es muy útil en el sindrome premenstrual; el ***aceite de chía (Salvia hispanica)*** con un contenido muy alto en ácido *alfa-linolénico* (63%) siendo empleado como hipocolesterolemiante; y el ***aceite de lino (Linum usitatissimum)*** que contiene *ácidos linolénico, linoleico y oleico*, siendo muy útil en casos de dermatitis, y en la fabricación de pinturas. Tanto el aceite de lino como el de chía son comercializados como fuentes de aceites Omega-3, mientras que el aceite de borraja y el de prímula son considerados fuentes de Omega-6.


Oenothera biennis


Borago officinalis


Linum usitatissimum

Otros aceites importantes son el ***aceite de cacahuete (Arachis hypogaea),*** un aceite fijo y refinado extraído de los carozos de una planta nativa del Brasil y actualmente muy cultivada en USA, India y China. Contiene un 45% de aceite fijo (*ácido oleico* y ácidos grasos insaturados, sin *ácido linolénico*), 20% de proteína y un alto tenor de *tiamina*. Por ello es muy recomendada desde el punto de vista nutricional, administrándose en forma de *pasta (crema de amendoim).* El aceite obtenido de las semillas decorticadas de ***girasol (Helianthus annus***) contiene una buena proporción de *ácido linoleico* y un insaponificable que lo hace muy recomendado en casos de hipercolesterolemia.
El ***aceite de soja (Glycine soja)*** es extraído por compresión y está conformado mayoritariamente por *ácido linoleico*, *ácido oleico*, *ácido esteárico* y *ácido palmítico.* Es fuente de ***lecitina, estigmasterol*** (precursor de hormonas esteroides) y demás fitoesteroles de comprobada actividad hipocolesterolemiante. El aceite de ***sésamo (Sesamum indicum***) presenta un 40-50% de glicéridos de ácidos grasos insaturados. Se emplea en alimentación y como potenciador de la acción insecticida de las piretrinas (debido a la *sesamina* de la fracción insaponificable). Por último, los complejos lípido-esterólicos del ***ciruelo negro (Pygeum africanum) y del palmito de la Florida (Serenoa repens)*** han demostrado, a través de varios ensayos clínicos, su utilidad en casos de hiperplasia benigna de próstata.

Fosfolípidos: Se trata de glicéridos que tienen unidos en su glicerol a dos ácidos grasos y un ácido fosfórico. Si éste lleva un enlace de alcohol (etanolamina, colina u otro) se denomina *lecitina.* La más conocida es la ***lecitina de soja*** empleada en dietética como hipocolesterolemiante.

Ceras: Son lípidos que cumplen un papel protector e impermeabilizante en la planta y que están conformados por una mezcla compleja de hidrocarburos, ésteres, alcoholes de cadena larga, cetonas y aldehídos. Dentro de las ceras de interés farmacéutico y medicinal cuentan la ***cera de carnauba*** **o** ***carandaí (Copernicia cerifera),*** que se obtiene de las hojas desecadas de una planta brasilera y se emplea para el pulido de grageas y en la manufactura de velas, barnices, lustra muebles y como reemplazo de cera de abejas. Otra importante es la ***cera de jojoba (Simmondsia chinensis***) proveniente de un arbusto norteamericano y que se emplea como emoliente en cosmética, en reemplazo de la esperma de ballena.

Proteínas

Las proteínas conforman un grupo de sustancias nitrogenadas que contienen hidrógeno, carbono y oxígeno en su estructura química básica. Son elementos fundamentales en la vida de las especies cumpliendo diferentes funciones: *catalizadores de procesos metabólicos (enzimas), como fuente de energía, como sustancias estructurales, etc.* Como ejemplo tenemos a los ***aminoácidos*** y demás sustancias que por hidrólisis los produzcan.

Varios aminoácidos indispensablemente requieren su ingreso a través de la dieta, de ahí su denominación de *esenciales*. Los podemos clasificar en:

Aminoácidos libres: Si bien existen muchos aminoácidos, sólo algunos se encuentran en forma libre y suelen ser parte de metabolitos secundarios.

Péptidos: Conformados por varios aminoácidos (en general < 60) unidos a través de enlaces peptídicos. Este tipo de enlace combina la función amina de un aminoácido y la función ácido del aminoácido siguiente.

Proteínas: Se trata de polipéptidos de alto peso molecular unidos también por enlaces peptídicos, pero donde el número de aminoácidos es superior a 60. Cuando por hidrólisis sólo producen proteínas se denominan *holoproteínas.* En cambio si la hidrólisis genera además de aminoácidos otros grupos prostéticos se denominan *heteroproteínas.* Como ejemplo de estas últimas tenemos *fosfoproteínas, glucoproteínas, metaloproteínas, etc.*

Proteínas Vegetales de Interés Medicinal

Entre las proteínas vegetales de importancia medicinal figuran las que cumplen con funciones proteolíticas (vía interna) y antiinflamatorias (vía externa) como la ***bromelaína***, ***papaína*** y ***ficina*** obtenidas de *Ananas sativa* (frutos), *Carica papaya* (látex) y *Ficus carica* (frutos), respectivamente. Con actividad antihelmíntica figura la ***cucurbitina*** proveniente de las semillas de calabaza *(Cucurbita pepo), y* prótidos de interés tintóreo como las ***betalaínas*** provenientes de la *remolacha azucarera (Beta vulgaris)* que brindan una coloración rojiza. En tanto, existen prótidos considerados tóxicos para el ser humano como la ***ricina*** de *Ricinus communis* (no está presente en el aceite), los péptidos de algunos hongos, los ***derivados aminoacídicos*** de las *almortas* (*Lathyrus spp*) causantes de latirismo y las ***lectinas*** presentes en las semillas de *Phytolacca americana.*
Entre los elementos proveedores de *aminoácidos esenciales* cuenta en primer lugar la ***levadura de cerveza*** *(Saccharomyces cerevisiae)* que brinda buena parte de los aminoácidos esenciales, entre los que destacan *lisina* y *triptofano*. Además es una importante fuente de vitaminas del grupo B y excelente normalizador de la flora intestinal cuando ésta se encuentra afectada por la toma de antibióticos. Las semillas del ***fenogreco*** o ***alholva*** *(Trigonella foenum-graecum*) contienen cerca de un 30% de proteínas, siendo útiles como hipocolesterolemiantes e hipoglucemiantes. En la India representan un recurso nutricional de primer orden.
El alga ***espirulina*** *(Spirulina maxima)* también representa otro excelente recurso nutricional al proveer la mayoría de los aminoácidos esenciales. Las semillas de la ***soja*** *(Glycine soja)* contienen una proporción cercana al 30% de contenido proteico, siendo importante el aporte del aminoácido esencial *lisina.* Con menor aporte proteico figuran los cereales: *trigo, arroz, cebada, maíz y avena.* Entre los recursos proteicos precolombinos destacan el género ***amaranto*** (*Amaranthus spp*) y la ***quinua*** o quinoa (*Chenopodium quinua*), ambos considerados pseudocereales. En Argentina existen proyectos de asistencia alimenticia en base a harina de amaranto (contiene además calcio, ácido fólico y el aminoácido esencial lisina) para comedores infantiles en Reconquista (provincia de Santa Fe), dentro del proyecto "Cultivando la Salud" promovido por la Asociación Argentina de Fitomedicina.



Quinua



Amaranto



Soja

HETERÓSIDOS O GLUCÓSIDOS

Son sustancias formadas por la combinación de un azúcar reductor denominado *glicona* y un grupo no azucarado llamado *aglicona* o *genina.* La *aglicona* es la parte más activa de los heterósidos desde el punto de vista farmacológico, aunque la fracción glucídica tiene también su importancia ya que puede modificar la solubilidad y la absorción digestiva del heterósido. Los heterósidos representan productos del metabolismo secundario (probablemente como resultado de vías metabólicas de detoxificación) y se ubican en cualquier parte de la planta, siendo generalmente solubles en agua, soluciones hidroalcohólicas y ocasionalmente en acetona, cloroformo o acetato de etilo.

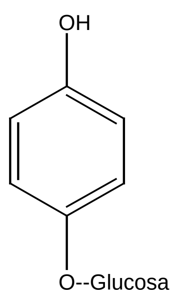
En cambio son insolubles en éter. Por su parte, las geninas son insolubles en agua. Pueden descomponerse por hidrólisis con un ácido o con enzimas. En este último caso, las enzimas pueden estar presentes en la misma droga aunque en compartimentos celulares diferentes, poniéndose en contacto únicamente en casos de destrucción celular. De acuerdo al tipo de enlace entre la glucosa y la aglicona tendremos: *sulfoheterósidos, nitroheterósidos, carboheterósidos* y *oxiheterósidos.*

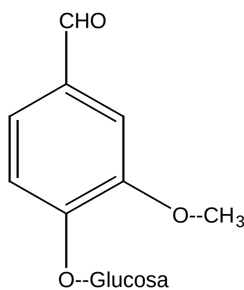
Los ***sulfoheterósidos*** se encuentran presentes, por ejemplo, en las *Liliáceas (ajo, cebolla, puerro); Crucíferas (nabo, matuerzo, coclearia, rábano).* El enlace lo establece el azufre. Los ***nitroheterósidos*** (llamados también nucleósidos, ya que el aglicón está conformado por una base purínica o pirimídica) son de poca importancia (salvo en toxicología), estando dado el enlace por el *nitrógeno.* Los ***carboheterósidos*** caracterizan por un enlace realizado por medio de dos carbonos. Se observan en pocos ejemplares, como el *aloe* (*aloina)*, *retama negra*, *lespedeza*, etc. Finalmente los ***oxiheterósidos*** caracterizan por tener el enlace establecido a través del oxígeno. Este es el grupo más importante por su diversificación, estructura química y actividad biológica.

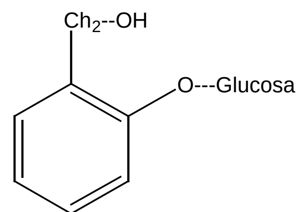
Los oxiheterósidos se clasifican en:

Fenólicos simples*:* Las geninas aquí están conformadas por fenoles simples. Un número importante de ellos forma parte de los aceites esenciales. Entre los fenólicos simples tenemos el *arbutósido* (por hidrólisis produce hidroquinona y glucosa) presente en *Arctostaphylos uva ursi, Arbutus unedo, etc,* con propiedades antisépticas urinarias, el *vainillósido* (por hidrólisis da vainillina y glucosa) obtenido de los frutos de la *vainilla (Vanilla fragans)*; y los *derivados salicílicos* hallados en especies como: *ulmaria (Filipendula ulmaria), sauce (Salix alba), gaulteria (Gaultheria procumbens)* y *Poppulus spp.* Por ello algunos los denominan *hidroxiheterósidos salicílicos*.

Precisamente el primer heterósido aislado pertenece a los salicílicos (se obtuvo del *sauce* o *Salix alba*) en el año 1830. Se presenta en la corteza como *salicósido*, que al hidrolizarse genera *saligenol (alcohol salicílico)* y *glucosa*. La acción de estos heterósidos es analgésica, antipirética, antiinflamatoria, antiagregante plaquetaria y diurética, mientras que por vía externa son queratolíticos (*ácido salicílico).* En el caso de las flores de *ulmaria* y las hojas de *gaulteria,* contienen *monotropitósido* que por hidrólisis genera *primaverosa* y *salicilato de metilo,* con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, en especial a través del uso tópico.

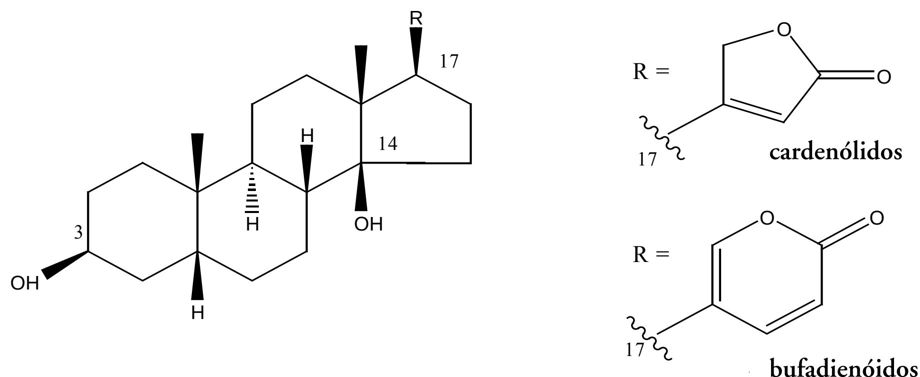






arbutósido **vainillósido** **salicósido**

Cardiotónicos: Contienen una genina esteroídica con un anillo lactónico no saturado el cual puede ser pentacíclico (cardenólidos) o hexacíclico (bufadienólidos). Los cardenólidos están presentes en la *digital (Digitalis lanata, Digitalis purpurea), adonis (Adonis vernalis), convalaria (Convalaria majalis), adelfa (Nerium oleander), tevetia (Thevetia peruviana)* y *estrofanto (Strophantus spp.).* En tanto los *bufadienólidos* (así llamados por estar presentes en las secreciones tóxicas de sapos del género *Bufo)* se encuentran en el *eléboro negro (Helleborus niger)* y *escila (Scilla maritima)*. La especie más utilizada medicinalmente es sin lugar a dudas la *digital (Digitalis lanata)* descubierta William Whitering en 1875.

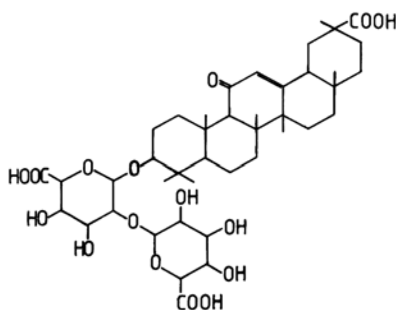


La actividad de los heterósidos cardiotónicos se encuentra directamente relacionada con su estructura química, siendo requisitos indispensables el que contengan un anillo de lactona alfa y beta-insaturado; función alcohol en posiciones 3 y 14; anillos A, B, C y D en disposición *cis*; y anillos B y C en disposición *trans.* En general estimulan la contractilidad cardíaca, regulan la conducción eléctrica y ejercen un efecto bradicardizante, no actuando sobre el ritmo cardíaco. Por tal motivo se prescriben en casos de insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardias supraventriculares y fibrilación auricular. Se contraindican en taquicardias ventriculares y bloqueos aurículo-ventriculares. Debido a la potencial cardiotoxicidad por su escaso margen terapéutico, sólo deben emplearse formas estandarizadas y bajo exclusiva prescripción de un facultativo.
Los heterósidos cardiotónicos provenientes del digital, se denominan digitálicos, los cuales según la naturaleza de la genina se clasifican en: *digitoxigenina, gitoxigenina, gilatoxigenina, digoxigenina, y diginatigenina.* En *Digitalis puprpurea* se lograron identificar 30 heterósidos, los que representan entre el 0,1 y 0,4% de la droga seca. En *D. lanata* se han aislado hasta cerca de 70 cardenólidos diferentes, representando entre un 0,5-1 % de la droga seca.

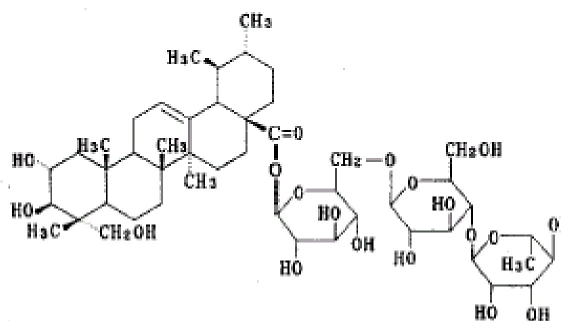
Saponósidos o saponinas: Se trata de heterósidos naturales solubles en agua y característicamente espumosos tras agitar una solución acuosa que las contenga. La formación de espuma se debe a que las saponinas disminuyen la tensión superficial del agua. La genina, denominada *sapogenina*, es cristalizable y está provista de soluciones coloidales capaces de aumentar la permeabilidad de las membranas, pudiendo provocar, por ejemplo, efectos hemolíticos (tal es el caso del *Cyclamen purpurascens;* mientras que en el *ginseng* y la *soja* esa propiedad es insignificante).
La propiedad hemolítica se manifiesta en contacto con la sangre al interaccionar con el colesterol de la membrana de los eritrocitos, debido a su poder irritante. No obstante, sólo será de tener en consideración si se administran saponinas en forma endovenosa, ya que la administración por vía oral genera una escasa absorción por el tubo digestivo. Por lo general, las saponinas no son fáciles de aislar, de ahí que muchas veces se prefiera hidrolizar el extracto crudo de la planta y aislar la sapogenina libre de azúcar. Con pocas excepciones, el azúcar suele estar unido a la aglicona por medio del grupo -OH en C-3.
Las saponinas poseen propiedades diuréticas suaves (por aumento de la circulación renal y aumento, por ende, del filtrado glomerular), digestivas (como las que se encuentran presentes en *espárragos, espinacas, tomates,* etc), antiinflamatorias (*castaño de Indias),* expectorantes *(polígala)*, adaptógenas (como las presentes en el *ginseng* y

eleuterococo), antimicrobianas (algunas triterpénicas presentan actividad molusquicida, recordando que muchos caracoles son vehículos de la cadena de transmisión de *Schistosomas spp.*), antitusivas (producen aumento de las secreciones por irritación celular) y antiespasmódicas *(hiedra, regaliz).*
También favorecen la utilización o aprovechamiento de otras sustancias, como por ejemplo el calcio y el sílice en el organismo. Asimismo mejoran la tersura de la piel (por lo que son muy utilizadas en cosmética) y pueden aumentar la absorción intestinal de antibióticos naturales, como en el caso del *jaboncillo japonés* (*Sapindus mukorossi)*, o ayudar a solubilizar compuestos insolubles de algunas plantas. En este último caso, se ha observado que las saponinas del *ginseng* ayudan a solubilizar los compuestos insolubles de la planta china conocida como *Bupleurum,* lo cual hace que quienes deban aprovechar los efectos terapéuticos de ésta última. tengan que administrarla ineludiblemente con el *ginseng.*
Industrialmente las saponinas se emplean para la fabricación de emulsiones, en fotografía, o para la hemisíntesis de esteroides (saponinas esteroidales del *ñame mejicano*). Muchas saponinas resultaron ser ictiotóxicas, empleándose algunas de ellas para la captura de peces. Esta toxicidad se pone de manifiesto en general en las especies de sangre fría. Asimismo, el carácter irritativo de las mismas hace que no sean muy bien toleradas por vía oral.
Las saponinas se encuentran tanto en vegetales superiores como inferiores, prevaleciendo en las partes subterráneas de las plantas (raíz, rizoma). Se han hallado saponinas también en algunos animales inferiores. Se pueden clasificar en dos tipos:

Con núcleo triterpenoide: Constituyen la gran mayoría de saponinas halladas en la naturaleza. Abundan entre las plantas dicotiledóneas y caracterizan por su fuerte poder hemolítico (las que contienen grupos carboxílicos COOH tienen el menor poder hemolítico). A su vez pueden dividirse en *pentacíclicas* o *tetracíclicas*. Las *pentacíclicas* son las más frecuentes de encontrar en el reino vegetal, pudiendo derivar del *oleano* o derivados del *ursano*. Las más importantes son la *alfa-amirina, beta-amirina y lupeol.* Las *tetracíclicas* conservan la estructura básica del dammarano.
Dentro de las saponinas con núcleo triterpenoide tenemos la *glicirricina* del *regaliz (Glycyrrhiza glabra),* la *escina* del *castaño de Indias (Aesculus hippocastanum),* los *gingenósidos* del *ginseng (Panax ginseng), gipsogeninas* de la *saponaria (Saponaria officinalis), asiaticoside de la centella (Centella asiatica), hederacósido* de la *hiedra (Hedera helix)* y *eleuterósidos* del *Eleutherococcus senticosus*. En el caso del *regaliz,* la genina posee *ácido glucorónico* el cual es responsable del característico sabor dulce de esta especie cuando se apoya en la lengua.

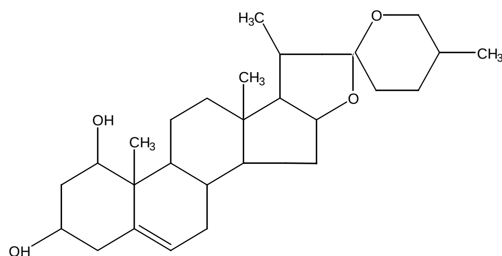


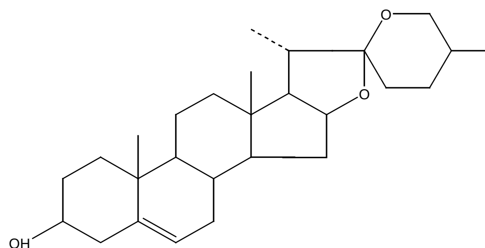
Glicirricina



Asiaticoside

Con núcleo esteroidal: Menos abundantes que las anteriores, predominan en plantas monocotiledóneas. Suelen ser la materia inicial para la preparación de varios productos de relevancia farmacológica: cortisona, anticonceptivos, testosterona, estrógenos, etc. Se sintetizan por la vía del *ácido mevalónico* y se dividen en derivados del *espirostano* y derivados del *furostanol.* Entre las especies más importantes con este tipo de saponinas tenemos: las *sarsapogeninas* de la *zarzaparrilla (Smilax spp)* y la *esparraguera (Asparagus officinalis); ruscogenina* del *rusco (Ruscus aculeatus); diosgenina* del *ñame mejicano* o *dioscorea (Dioscorea spp.) y del fenogreco (Trigonella foenum-graecum); hecogenina* del *agave* o *sisal (Agave spp);* etc. Esta última sirve como base también para la obtención de *diosgenina*.





Ruscogenina ***Diosgenina***

La *diosgenina*, a través de una serie de reacciones químicas, puede originar *progesterona*, y por hidroxilación microbiana de ésta: *11-HO-progesterona*, para a partir de ella formar finalmente *hidrocortisona*. Por oxidación en posición 11 y deshidrogenación en posición 1, de *hidrocortisona* se obtiene *prednisolona*. Empleando hidrólisis de microorganismos (como es el caso del *Corynebacterium simplex)* puede eliminarse la cadena lateral de los fitoesteroles (en especial estigmasterol) para lograr la conversión a *progesterona* o bien a *17-cetoesteroides*.

Cianogenéticos:. Se originan a partir de los aminoácidos. Según el aminoácido de procedencia tendremos diferentes heterósidos. El *prunasósido, amigdalósido y sambunigrósido* derivan de la *fenilalanin*a. La *durrina* y la *taxifilina* provienen de la *tirosina*. En estos heterósidos el elemento más importante es el *nitrógeno*, el cual se encuentra en la genina bajo la forma de *ácido cianhídrico* ó *prúsico*, liberándose a través de hidrólisis enzimática. Las enzimas encargadas de la hidrólisis se encuentran en el mismo vegetal, pero en compartimentos celulares diferentes (el heterósido en las vacuolas y las enzimas en el citoplasma). Por lo tanto, para que haya contacto y liberación de ácido cianhídrico debe ocurrir la trituración, aplastamiento o rotura del vegetal.
Este ácido es un elemento tóxico para el centro respiratorio bulbar (fundamentalmente en caso de ser administrado por vía endovenosa). Abundan en las familias Rosáceas, Gramíneas, Asteráceas y Leguminosas, encontrándolos por ejemplo en la hoja del laurel cerezo *(prunasósido* de *Prunus laurocerasus),* corteza del cerezo silvestre *(prunasósido* de *Prunus serotina),* semillas de lino *(linamarósido* de *Linum usitatissimum),* semillas de almendras amargas *(amigdalósido* de *Prunus amygdalus* var. *amara),* hojas del sorgo *(durrina* de *Sorghum vulgare*), raíces de tapioca cruda *(linamarósido* de *Manihot utilissima).*
Generalmente no tienen aplicaciones terapéuticas, salvo el *prunasósido* que se emplea en agua destilada como antitusivo y antiespasmódico. En el caso de las *almendras amargas*, el *amigdalósido,* por acción de la enzima *emulsina* y agua, libera por hidrólisis en forma secuencial: *glucosa, aldehido benzoico* y *ácido cianhídrico*. Es por ello que al saborear una almendra, aparece en primera instancia un ligero amargor en la boca, y luego de masticarla se siente el aroma y un sabor más dulce.



Cada almendra amarga contiene 1 mg. de *ácido cianhídrico*, bastando 20 mg (o sea 20 almendras) para envenenar a un niño de 4 ó 5 años. Lo mismo ocurriría si un adulto ingiere 70 g. de aceite de almendras. La intoxicación ocurre siempre y cuando se ingiera toda la cantidad de golpe, por efecto acumulativo, ya que en forma espaciada el organismo tiene la facultad de contrarrestar estos efectos. Un dato anecdótico y toxicológico a la vez es el siguiente: el cianuro de sodio al contacto con el ácido clorhídrico del jugo gástrico se transforma en ácido cianhídrico, el veneno más rápido y letal, pues 0.01 g es suficiente para matar a una persona en 30 segundos. Tiene un olor igual al de las almendras. Fue por eso que cuando se planeó envenenar a Rasputín, se puso cianuro en un pastel de almendras.
No obstante, algunos ensayos en animales son contradictorios. Se ha comprobado que la administración intravenosa de *ácido cianhídrico* en mamíferos es excretada rápidamente por orina, mientras que la administración oral es hidrolizada en intestino y convertida en monoglucósidos carentes de toxicidad. Asimismo, se comprobó que la mayoría de los mamíferos tienen sistemas enzimáticos aptos para desactivar este ácido.

Por lo tanto se deben tomar precauciones (no prohibiciones) con las ingestas desmezuradas de *ciruelas, mandioca, cerezas, almendras, guindas, albaricoques, melocotones, lino, sauco, etc.* En el caso de la *mandioca* la cocción le resta peligrosidad, por lo que resulta esta especie un importante elemento nutricional en las regiones tropicales.

Sulfocianogenéticos (Glucosinolatos): También conocidos como heterósidos azufrados. Se originan a partir de aminoácidos y por hidrólisis enzimática (tioglucosidasa) generan azúcar e isotiocianato (volátil). Al igual que en el caso anterior, la enzima y los heterósidos se encuentran en compartimentos celulares diferentes, debiendo ocurrir rotura o aplastamiento para que contacten entre sí. El efecto terapéutico de estos compuestos se explica a través de procesos irritativos en piel y mucosas (como rubefacientes y revulsivos) por lo que se suelen aplicar bajo formas tópicas. Dentro de las especies con mayor riqueza en glucosinolatos cuentan las *Crucíferas,* existiendo cierta relación entre el consumo de coles y la aparición de bocio en animales.
En estos casos los tiocianatos pueden formarse si la genina del glucosinolato deriva del triptofano, lo que hace que capten yodo y dificulten su fijación por la glándula tiroides. Si bien en el hombre es muy difícil que esto ocurra, también es cierto que un consumo muy alto de coles puede agravar cuadros preexistentes de hipotiroidismo. Entre las especies ricas en glucosinolatos se encuentran las semillas de *mostaza junciforme (Brassica juncea)* y *mostaza negra (Brassica nigra).* En ambos casos el glucosinolato es el *sinigrósido,* siendo empleadas como rubefacientes, revulsivas y en alimentación. En el caso de la *mostaza blanca (Brassica alba)* el responsable es el *sinalbósido,* que por hidrólisis genera *isotiocianato de p-HO-bencilo* el cual al no ser volátil es picante, siendo empleado como condimento alimentario.



Brassica juncea



Brassica nigra



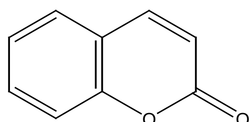
Brassica alba

Otras especies con glucosinolatos son el *rábano (Raphanus sativus)* en el cual la *glucorafenina* es empleada como expectorante, mucolítica, colerética, colagoga, diurética y aperitiva. En las hojas y sumidades floridas de *Erysimum officinale (hierba de los cantores)* se encuentra el *ácido sulfocianhídrico* con actividad expectorante, mucolítica, antiinflamamtoria y béquica. Existen otras especies con compuestos azufrados, pero que no se encuentran en forma de heterósidos: es el caso del ajo *(Allium sativum)* y la cebolla *(Allium cepa)* de gran interés farmacológico y alimenticio.

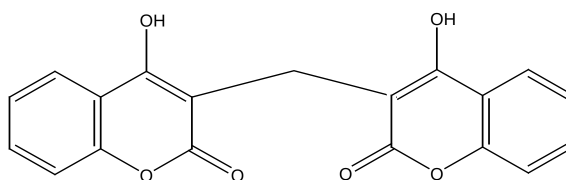
Cumarínicos o cumarinas: Las *cumarinas* son sólidos cristalinos blancos o amarillentos formados por la unión del benceno y la pirona (benzo-α-pirona), provenientes del metabolismo secundario de la ruta del *ácido shikímico*. Muy utilizadas en perfumería y en medicina. Su aroma asemeja al heno recién cortado, siendo solubles en éter y alcohol. Ya se conocen más de mil cumarinas diferentes. Suelen encuentrarse en todas las partes de la planta, especialmente en algunos frutos.
Abundan en varias familias: *Umbilíferas, Gramíneas, Rutáceas, Apiáceas, Leguminosas (Fabáceas), Compuestas,* e incluso están presentes en hongos como en el caso de la *aflatoxina* del género *Aspergillus*. La denominación de *cumarina* proviene de *cumarú,* nombre popular sudamericano con el que se conoce al *haba tonka (Dripteryx odorata),* de donde fue aislada por primera vez por Vogel en 1820. Se clasifican en:

Hidroxicumarinas: También conocidas como cumarinas simples. Destacan en este grupo las del *castaño de Indias (Aesculus hippocastanum)*, *meliloto (Melilotus officinalis)*, *achicoria (Cichorium intybus), fresno (Fraxinus excelsior), etc.* Las del *castaño de Indias* localizan en la corteza del tronco (esculósido, fraxósido) y tienen acción vasoprotectora y capilorotropa, recomendándose en casos de flebopatías. Las del *memiloto* localizan en la sumidad florida, que tras el proceso de hidrólisis genera cumarina.

En el caso que la desecación sea inadecuada, se transforma en *dicumarol*, el cual presenta actividad antivitamínica K. Precisamente a través de las hemorragias producidas en el ganado que comía meliloto mal conservado como forraje, se descubrieron las virtudes anticoagulantes de estas sustancias.



cumarina

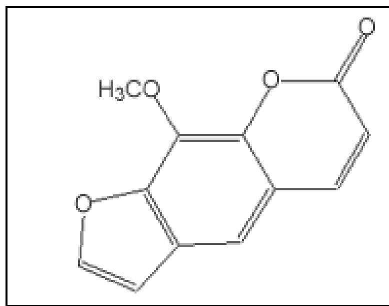


dicumarol

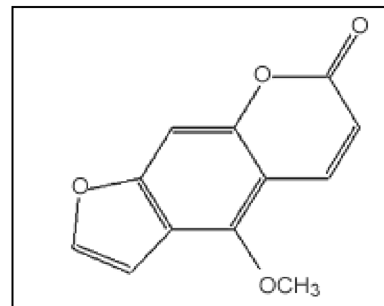
Furanocumarinas: Se trata de cumarinas con actividad fotosensibilizante, lo cual se aprovecha para su empleo en dermatología (tanto por vía interna como externa) en casos de vitiligo y psoriasis, sumado a terapia radiante PUVA (P = *psoraleno* y UVA = *rayos ultravioletas A*). Este tipo de terapia debe estar bajo estricta vigilancia médica ya que puede haber peligro de dermatitis ampollar e incluso riesgo de cáncer (se combinan con el ADN celular y pueden producir mutaciones). En cosmética se emplean en emulsiones como fotodinamizantes para filtros solares. Entre las furanocumarinas más importantes tenemos el *bergapteno* de *Angelica archangelica, Citrus bergamota* y *Ammi majus;* la *imperatorina* de *Ammi majus y Angelica archangelica;* y la *xantotoxina* de *Ammi majus.*
Entre los derivados más importantes se encuentra el *metoxalen* presente en las especies del género *Coronilla (5-metoxipsoralen = 5-MOP; 8-metoxipsoralen = 8-MOP).* Se trata de un potente fotosensibilizador de la piel, que filtra las radiaciones ultravioletas B, utilizado también en el tratamiento de afecciones dermatológicas como el *vitiligo* y *psoriasis*. En ese sentido las esencias de *Citrus bergamota* son utilizadas en el tratamiento del vitiligo a manera de maquillaje duradero.



Tratamiento PUVA facial



8-Metoxipsoralen (8-MOP)

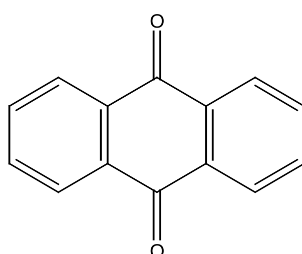


5-Metoxipsoralen (5-MOP)

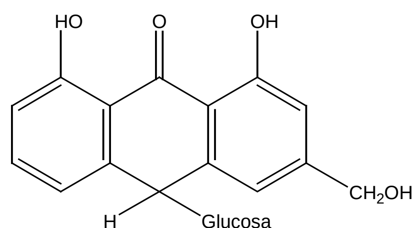
Piranocumarinas: Destacan en este grupo la *samidina* y *visnadina* de la *biznaga (Ammi visnaga)*. La *visnadina* ejerce un efecto vasodilatador coronario importante, aunque de corta duración. Junto al efecto espasmolítico sobre músculo liso de la furanocromona *kelina o visammina* (también presente en la biznaga), constituyen interesantes drogas vegetales. La *visnadina* ha sido comercializada hace algunos años para el tratamiento de la angina de pecho.

Dicumaroles: Obtenidos por fermentación del *meliloto* (como ya fuera señalado), se emplean en medicina como terapia anticoagulante y también como raticida.

Heterósidos Antraquinónicos : Antiguamente, el hombre utilizaba colorantes extraídos de los vegetales para tonalizar productos textiles. Uno de los colorantes más utilizados era la *antracita.* Recién en el año 1832, los químicos franceses Dumas y Lambert obtuvieron de ella el *antraceno,* el cual observaron que tenía propiedades laxantes. Otros colorantes vegetales, debido a su composición química de tipo antracénico, también tienen propiedades laxantes. Los heterósidos antraquinónicos de estos vegetales son derivados fenólicos del antraceno en diversos estados de oxidación, de ahí que tengamos *antronas, diantronas, antranoles* y *antraquinonas* en estado libre y combinadas con antracenósidos. Generalmente en la planta predominan las formas combinadas y reducidas (antranoles y antronas), mientras que en la droga desecada se encuentran las formas oxidadas (antraquinonas).



Antraquinona



Aloína o Barbaloína

Las geninas libres que están presentes en la droga vegetal (o por hidrólis en estómago) son absorbidas en el intestino delgado generando allí cierto malestar, de ahí que interese suministrar heterósidos que no se absorban en tracto gastrointestinal para que lleguen a intestino grueso, y una vez allí mediante la hidrólisis enzimática realizada por la *β-glucosidasa* de la flora intestinal, se reduzcan a sus formas activas: *antranoles* y *antronas*

El principal efecto de estas sustancias es el laxante, el cual obtienen a través del proceso irritativo de la mucosa intestinal, inhibiendo a la vez la reabsorción de electrolitos en el colon y aportando agua a la luz intestinal (responsable de los efectos hipotensivos observados con estas sustancias). Intimamente el proceso conlleva la inhibición de la bomba ATPasa Na^+/K^+ dependiente en los enterocitos, lo que provoca retención de sodio y cloro en la luz intestinal y, por efecto osmótico, acúmulo de agua. Paralelamente existe a) estimulación de la secreción activa de iones Cl^- e indirectamente de agua; b) estimulación de los receptores neuronales del intestino; c) incremento en la permeabilidad paracelular con aumento en la secreción de fluidos.

Nuevas investigaciones dan cuenta que en el efecto laxante de las antraquinonas jugaría un papel importante el sistema inmunológico de la mucosa del colon. En efecto, las células de la mucosa de intestino dañada serían fagocitadas por macrófagos, lo cual genera un proceso inflamatorio con aparición de mediadores como la prostaglandina E2, encargada de estimular el sistema entérico para provocar la evacuación del colon.

Todo este proceso conlleva unas 6-12 horas que es el tiempo de latencia observado en generar el efecto laxante. Por ello se aconsejan tomas nocturnas (antes de acostarse) a efectos de obtener una actividad laxante matinal.

Un caso distinto es el de la *hipericina* (colorante rojo perteneciente al *Hypericum perforatum*), que si bien tiene estructura antracénica, no es transformada por la bilis y tiene un bajo índice de hidroxilación en el aglicón, por lo tanto carece de actividad laxante. La *hipericina*, en cambio, ha demostrado importantes propiedades antidepresivas en modelos de ensayo clínico. La cualidad de tener como mínimo dos hidroxilos en posición 1 y 8 permite que estas estructuras cumplan funciones laxativas. Debe tenerse precaución con el empleo de estos tipos de laxantes, por peligro de desequilibrios hidroelectrolíticos (hipopotasemia sobretodo) o por generación de diarreas.

Además es muy fácil el abuso con estos compuestos, sobretodo en los regímenes de adelgazamiento, debido a que la mayoría son de venta libre (hoy se procura su expendio bajo receta). En dosis bajas presentan efecto colagogo, el cual también contribuye al efecto laxante. Conviene no administrarlos por espacios mayores a 4-6 días. En casos de abuso se ha observado una pigmentación pardo-oscura en la mucosa anal conocida como *melanosis coli,* la cual desaparace tiempo después de suspenderse los laxantes. Se forman a partir de restos celulares fagocitados durante el proceso irritativo y contenidos en gránulos lisosómicos visibles externamente.

Entre las plantas con heterósidos antraquinónicos destacan: *ruibarbo (Rheum palmatum)*, *frángula (Rhamnus frangula), aloe (Aloe spp.)*, *sen (Cassia angustifolia y C. acutifolia), cáscara sagrada (Rhamnus purshiana), caña fístula (Cassia fistula), etc.* Medicinalmente son muy empleados los *senósidos* del sen y la *aloína (barbaloína*) del *Aloe vera*. Otras funciones atribuidas a las antraquinonas son:

- Propiedades quelantes sobre el calcio (impedirían la formación de cálculos de ese origen en riñón).
- Actividad bacteriostática por interferencia con el ARN dependiente del ADN.Ello ocurre con la *reina* frente a *Staphylococcus aureus.*
- Actividad antitumoral, en especial en leucemias EL 4, al interferir con la síntesis del ARN. En este sentido, las hidroxiantraquinonas tendrían un papel más destacado que las antronas.
- Actividad antipsoriásica, como la observada con la *crisarobina* (mezcla de antraquinonas obtenida de *Andira araroba*). Si bien esto no es nuevo (ya se implementaba desde 1878), hoy se emplea un análogo sintético conocido como *ditranol,* el cual ejerce su accionar en la facultad de reducir la replicación y síntesis de ADN.
- Los derivados antraquinónicos con HO en posición 1,2 son colorantes con aplicaciones industriales.



Aloe vera



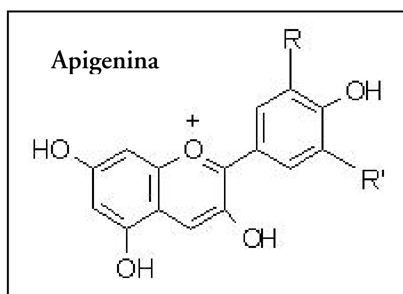
Rhamnus frangula

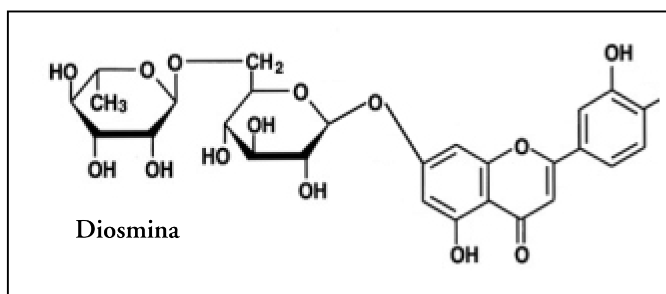


Rhamnus purshiana

Flavonósidos ó Flavonoides: Los flavonoides se encuentran ampliamente distribuidos en todo el reino vegetal (no están presentes en las algas), procediendo del metabolismo secundario vegetal a través de la vía del *ácido shímiko* y la ruta de los policétidos. Su nombre deriva del latin *flavus=amarillo*, siendo responsables de la coloración amarillenta de las flores de las especies que los contienen. Durante muchos años han servido como sustancias colorantes para teñir de amarillo distintas prendas de algodón, lana o seda.
En general son O-heterósidos, salvo unos pocos C-heterósidos. Son sólidos cristalizables blanco-amarillentos, siendo los heterósidos solubles en agua caliente, alcohol y disolventes orgánicos polares, mientras que las geninas son poco solubles en agua pero solubles en éter. Los flavonósidos estan formados por distintas agliconas, a saber:

Flavonas: Derivan de la benzo-γ-pirona. Se han aislado más de 300 hasta la fecha. Destacan en este grupo la *apigenina, luteolina, crisina, diosmina*. La *apigenina* se encuentra en muchas especies, como ser en *Matricaria recutit (manzanilla)a,* donde cumple funciones ansiolíticas y antiinflamatorias. La *crisina* contribuye al efecto sedativo atribuido a la *Passiflora spp.* y la *diosmina*, presente en las hojas del *buchú (Barosma betulina),* presenta actividad de tipo vitamínica P. También merecen destacarse las flavonas *ginkgetina* e *isoginkgetina* del *Ginkgo biloba,* con marcada acción antioxidante y circulatoria.





Flavononas: Caracterizan por presentar un H en posición 3. También se las menciona como flavanonos. Como ejemplo tenemos al *eriodictiol.* Presentes la mayoría en *cítricos (citroflavonoides),* se emplean en flebología por sus funciones vasoprotectoras y capilarotropas. Los más conocidos son el *hesperiósido, neohesperiósido* y *naringósido.* Otras flavononas son el *liquiritósido* e *isoliquiritósido* presentes en el *regaliz (Glycyrrhiza glabra*), con acción antiespasmódica y antiulcerosa.

Flavonoles: Caracterizan por presentar un hidroxilo en posición 3. También se los menciona como flavanoles. Se han aislado cerca de 500 hasta la fecha. Pertenecen a este grupo: *kaempferol, rutina* y *quercitina* entre otros. La *rutina,* muy empleada como vasoprotectora y capilorotropa, se obtiene industrialmente del *trigo sarraceno (Fagopyron esculentum*), de la *Sophora japonica* o de *Eucalyptus macrorrhyncha.* Un caso especial es la *silimarina* (presente en *Silybum marianum)* al tratarse de una mezcla compleja de flavanolignanos. Se la considera una de las principales sustancias hepatoprotectoras conocidas hasta la fecha.

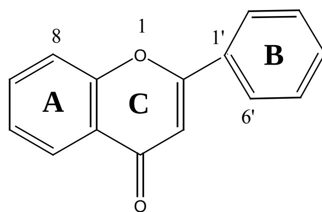
Isoflavonas: Derivan de la fenil-3-cromona. Corresponde a este grupo, por ejemplo, la *genistena* y *dadzeína* de la soja *(Glycine soja).* Se han aislado cerca de 200 hasta la fecha. Las isoflavonas tienen gran importancia hoy en día dentro de la alimentación humana, ya que han demostrado reducir los síntomas relacionados con la menopausia, a la vez que protegen al organismo contra la osteoporosis. También se le atribuyen propiedades hipocolesterolemiantes y antiinflamatorias prostáticas.

Chalconas: Se tratarían de isómeros de las flavanonas, con el anillo C abierto. Hasta 1990 se habían identificado 60 en total. Destaca en este grupo la *buteína.*

Auronas: Se trata de benzalcumaronas. Sólo una treintena se conocen hasta la fecha. Como ejemplo tenemos a la *sulfuretina.*

Xantonas*:* Conocidas también como dibenzopironas, tendrían interés sólo como colorantes.

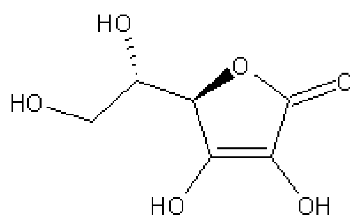
La mayoría de los flavonoides conocidos son fenoles de tipo diaril-propano unidos la mayor parte de las veces a una cadena de azúcar. Están conformados por un anillo bencénico (A) condensado a una γ-pirona (C) o sus derivados, sustituida en posición 2 (3) por un radical fenilo (ver figura).



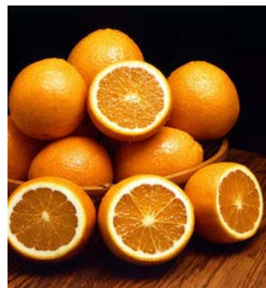
2-fenilbenzopirona

Entre las variadas funciones observadas en los flavonoides tenemos: reforzadoras capilares (disminuyen la permeabilidad y fragilidad, y aumentan su resistencia), diuréticas, antiespasmódicas, reguladoras del calcio de la membrana celular, inmunomoduladoras, antioxidantes, gastroprotectores (por acción antioxidante, vasoprotectora y mucoestimulante), antialérgica (inhiben la liberación de histamina), estimulantes genéticos, antimicrobianas (por inhibición de sistemas enzimáticos), antiagregantes plaquetarias (inhiben a la fosfodiesterasa), antihialuronidasa y antielastasa (protegen la sustancia fundamental), aintiinflamatorias (los polihidroxilados inhiben *in vitro* la vía de la 5-lipoxigenasa, y los menos hidroxilados inhiben la vía de la ciclooxigenasa), etc.
Algunos flavonoides han sido señalados como agentes alelopáticos, lo cual significa que inhiben el crecimiento de otras plantas dentro de un mismo hábitat, a la manera de un herbicida natural. En el mecanismo de acción han demostrado interferir con el crecimiento y división celular, conformando células con núcleos tetraploides o

binucleadas, lo cual hace que no puedan desarrollar correctamente la fotosíntesis ni el aprovechamiento de minerales, como así también alterando la permeabilidad de membranas e impidiendo la síntesis proteica. El jugo obtenido de los frutos ricos en flavonósidos como los de la *rosa silvestre, espino amarillo (o falso espino)* contienen gran cantidad de vitamina C. Esta vitamina recordemos que fue aislada de los cítricos en 1928 por el científico húngaro Szent Gyorgyl, quien más tarde logró aislar de ella los bioflavonoides. Fue así que descubrió la *citrina* (complejo de naturaleza flavonoide) que por su actividad protectora vascular le denominó Vitamina P. Se estima que en una alimentación bien balanceada, los humanos consumen cerca de 1 gramo de flavonoides por día, lo cual alcanzaría para ejercer parte de las acciones útiles que se les reconocen. Habría más de 5.000 flavonoides identificados hasta la fecha.



Ácido ascórbico



Antocianósidos: Un hecho relevante ocurrió en 1947, cuando el profesor emérito Dr. Jack Masquelier de la Universidad de Bordeaux, Francia, aisla las *proantocianidinas* de las cáscaras rojas del maní o cacahuate. Debido a que estas sustancias son incoloras, habían pasado desapercibidas hasta ese momento, a diferencia de los flavonoides que eran amarillos. Con el cambio de las hojas y la maduración de los frutos, estas sustancias tornan de incoloras a rojizas.

Se denominan *antocianos* al conjunto de antocianidinas y sus heterósidos. Son responsables de muchas de las coloraciones oscuras de frutos violáceos, rojizos, rosados o azules. Como *antocianidinas* se encuentran en las *grosellas negras (Ribes nigrum)* y *arándanos negros (Vaccinium myrtillus)*, en las flores azules como la *violeta (Viola odorata)* y la *malva (Malva sylvestris),* en la *zarzamora (Rubus ulmifolius),* etc.



Ribes nigrum



Vaccinium myrtillus



Ribes ulmifolium

Tienen gran afinidad por el tejido colágeno, al cual preservan y protegen; como así también estimulan la *rodopsina* ocular mejorando la visión nocturna y reduciendo las glicoproteínas de la pared vascular en las angiopatías diabéticas, en especial con el *arándano azul (Vaccinium myrtillus).* También se encuentran, aunque en menor medida, en las partes fibrosas de las frutas y vegetales.

Caracterizan por ser muy termolábiles, siendo a menudo destruidas durante la cocción. Asimismo, es difícil incorporarlas desde una dieta crudívora, ya que la mayoría de las personas descartan las semillas, tallos y cáscaras de verduras y frutas, en donde alcanzan su máxima concentración. Se considera al vino tinto su fuente más importante. Hoy en día se comercializan con ellas cápsulas en forma de suplemento dietario, no habiéndose encontrado incompatibilidades medicamentosas ni contraindicaciones hasta el momento.

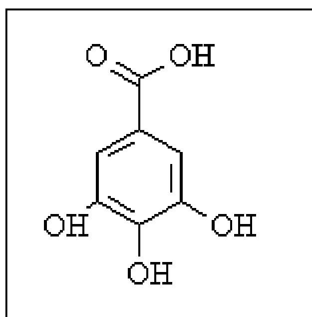
TANINOS

Se trata de compuestos polifenólicos hidrosolubles resultado de la combinación de un fenol y un azúcar. Presentan gusto amargo y suelen acumularse en las raices, cortezas y en menor medida en las hojas de las especies que los contienen. En el vegetal, los taninos se localizan en vacuolas, generalmente combinados con alcaloides y proteínas, cumpliendo una función defensiva frente a insectos. Tal es el caso observado con las *agallas del roble,* formadas por la picadura en las yemas de este árbol de la hembra del insecto *Cynips gallae-tinctoriae*.
Antiguamente fueron utilizados como colorantes de pieles y alimentos. Más allá de sus reconocidas acciones medicinales, los taninos suelen tener otros usos: *precipitación de la gelatina*, lo cual sirve para clarificar el vino; *precipitación de proteínas en curtidos de piel* (rompen los enlaces o puentes de hidrógeno en las fibras colágenas) y *la precipitación de los alcaloides tras un envenenamiento,* a efectos de atenuar la toxicidad.
De ello se desprende que los taninos poseen la capacidad de hacer precipitar macromoléculas, lo cual le brinda su reconocida capacidad astringente haciéndolos aptos para la cicatrización de heridas, sobretodo administrados en forma de cataplasmas. Asimismo, la combinación de los taninos con proteínas de la piel, forman precipitados resistentes a la putrefacción, privando así a las bacterias contaminantes de su sustrato nutritivo. Estas fibras de colágeno tratadas con taninos presentan una gran resistencia frente al agua y al calor, lo cual permite a la piel convertirse en cuero.
Las plantas que tienen taninos y esencias (salvia, menta) son muy útiles como antisépticos y antiinflamatorios en casos de bronquitis, hemorroides (tienen efecto vasoconstrictor), sabañones, etc. El carácter astringente sobre mucosa intestinal los hace útiles también en casos de diarreas. Presentan actividad quelante, lo cual los hace útiles frente a intoxicaciones por metales pesados o alcaloides; y también actividad antioxidante (en especial los taninos condensados). No deben suministrarse junto a comidas ricas en proteínas, ya que pueden precipitar las mismas haciendo que no se aprovechen en el organismo.
Para evitar las molestias gástricas que suelen dar estos compuestos por vía oral, se administran junto con albúmina o gelatina. La dosificación de las tisanas que contengan taninos debe ser muy precisa. Si se deja en cocción 10 a 15 minutos es lo ideal, en cambio si se deja más tiempo, se pierde el principio activo. En el caso del té común *(Camelia sinensis)* si la infusión fue muy rápida (1- 2 minutos) se obtiene *cafeína* principalmente; en cambio si se deja en reposo 5 minutos, lo que predominará son los taninos. Otras cualidades atribuídas a los taninos son: *antibacterianas, antifúngicas, hipocolesterolemiantes, antioxidantes (inhiben la oxidación del ácido ascórbico), cicatrizantes* (en uso externo impermeabilizan la piel) y *vasoconstrictores.* También se emplean en la fabricación de pinturas y barnices.
Desde el punto de vista químico se dividen en:

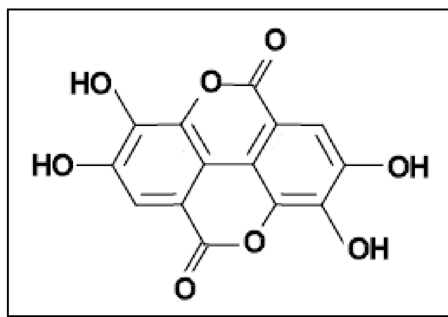
<u>Taninos hidrolizables (pirogálicos)</u>: Abundan en las plantas Dicotiledóneas. Se trata de ésteres formados por un azúcar (en general glucosa) con moléculas de ácidos fenólicos (*ácido gálico* o su dímero: el *ácido elágico*). Los solemos encontrar, por ejemplo, en los pétalos de la rosa roja *(Rosa gallica)*, empleándose en forma de gargarismos, colutorios y lociones astringentes; en las hojas y corteza de *Hamamelis virginiana,* utilizadas en flebopatías; en las *agallas del roble (Quercus infectoria*), empleadas como antidiarreicas; y en la sumidad florida de la *salicaria (Lythrum salicaria)* muy recomendada como antidiarreica y vulneraria. Industrialmente este tipo de taninos se obtienen a partir de la corteza del castaño *(Castanea sativa)* y de las *agallas del roble*.



Quercus infectoria



Ácido gálico



Ácido elágico

<u>Taninos Condensados (catéquicos y proantocianidinas)</u>: Presentes en Dicotiledóneas, Gimnospermas y algunos helechos. Se forman por polimerización de las catequinas y leucoantocianos, de ahí que se dividan en: <u>*taninos catéquicos*</u> por un lado, y en <u>*proantocianidinas oligoméricas*</u> por el otro. Presentan una estructura similar a los flavonoides y no son fácilmente hidrolizables. Por hidrólisis ácida o enzimática se convierten en antocianidinas y flobáfenos, mientras que por destilación seca producen catecol, de ahí su denominación de catéquicos.

Catéquicos:
- *Krameria triandra*
- *Combretum micranthum*
- *Areca catechu*
- *Camelia sinensis*

Proantocianidinas:
- *Vitis vinifera*
- *Pinus pinaster*

Los taninos son sustancias con una alta biodisponibilidad, compuestas por unidades individuales llamadas *catequinas* las cuales pueden encontrarse solitariamente o agrupadas de a dos (dímeros) o de a tres (trímeros), conociéndolas por la denominación de *proantocianidinas oligoméricas* ó *picnogenoles* (o también *leucoantocianidinas).*
Como ejemplos de taninos condensados catéquicos tenemos las hojas y semillas del *nogal (Juglans regia)* con actividad astringente y antiséptica; la raíz de *ratania (Krameria triandra*) con actividad antidiarreica y astringente. Industrialmente se obtienen de la madera de *catecú (Acacia catechu)* y de la corteza de algunos *eucaliptos (Eucalyptus rostrata).* La importancia de las proantocianidinas estriba en que son consideradas hoy una de las principales sustancias antioxidantes que existen, siendo su fuente principal las semillas de la *uva (Vitis vinifera)* y la corteza del *pino marítimo* francés *(Pinus maritima)*.



Pinus maritima



Juglans regia



Krameria triandra

CAROTENOIDES

Se trata de compuestos tetraterpéncos (con 40 carbonos) con propiedades colorantes. La mayoría se emplea en alimentación para darles mayor coloración a huevos y carnes de aves. Tienen una amplia distribución en todo el reino vegetal, siendo importantes aquellos que se presentan como precursores de la vitamina A. Entre las especies que los contienen destacan los estigmas del *azafrán (Crocus sativus),* cápsulas del *achiote (Bixa orellana),* los del fruto de la cayena *(Capsicum spp.), etc.* Muchos de ellos figuran en los códigos alimentarios, como es el caso del *achiote* (E-160b) o el de la *cayena* (E-160c). En el caso de los carotenoides del azafrán, cuentan con numerosos estudiuos en oncología experimental.

ACEITES ESENCIALES

Se trata de sustancias líquidas, aromáticas y volátiles situadas en cualquier parte del vegetal, (cavidades, células, pelos o canales secretores) conformadas por un grupo heterogéneo de sustancias orgánicas (alcoholes, aldehidos, ésteres, cetonas, etc). Las esencias pueden ser producidas por tejidos secretorios, mientras que en otros casos se encuentran como enlace glucosídico en el interior de la planta como ocurre con la *valeriana*, en la que sólo aparece el aroma al secarse la raíz y no en estado fresco. La denominación de "aceite" se origina probablemente en el hecho de tratarse de soluciones líquidas inmiscibles con el agua, como ocurre con los aceites grasos. En tanto "esencial" deriva de "quinta essentia", es decir, el quinto elemento, después de los cuatro elementos primarios: *agua, tierra, fuego y viento.*



En general los aceites esenciales se obtienen a través del mecanismo de *destilación en corriente de vapor* o por *expresión del material vegetal*, mientras que en otras ocasiones, como sucede con las coníferas, oxidan ellas mismas sus esencias dando lugar a las llamadas *resinas.* A temperatura normal caracterizan por ser incoloros o amarillentos (salvo el de la ***manzanilla*** que es azulado por la presencia de camazulenos), insolubles en agua pero solubles en disolventes orgánicos apolares o en alcohol de alta graduación, lipófilos y con un índice de refracción elevado.
La densidad de los aceites esenciales suele ser inferior a la del agua, salvo los de ***canela, clavo de olor*** y ***sasafrás,*** con una densidad superior a la unidad.
Los contenidos en aceite esencial no suelen superar el 1% en la mayoría de los casos. Una excepción la constituye el *clavo de olor* (botón floral de ***Eugenia caryophyllus)*** cuyo contenido puede superar al 15%.
Una misma planta puede variar la concentración de los componentes del aceite esencial de acuerdo al lugar de ubicación. Por ejemplo, la *canela* presenta principalmente *eugenol* en el aceite de las hojas, en tanto en la corteza predomina el *cinamaldehido* y en la raíz el *alcanfor*. Los órganos que los contienen pueden ser diferentes según del vegetal que se trate. Por ejemplo en las *Coníferas* se ubican en todos los tejidos; en la raíz y rizomas encontramos los de ***cúrcuma, vetiver*** o ***jengibre;*** en la corteza la ***canela***; en el leño el ***alcanfor*** y ***sasafrás***; en las hojas el ***eucalipto, menta, laurel*** y ***boldo***; en las flores la ***manzanilla, jazmín, rosas***; en las sumidades floridas la ***menta, tomillo, lavanda*** y ***romero***; en el brote o yema el ***clavo de olor***; en el fruto los del ***anís, hinojo*** y ***enebro;*** en la semilla el ***comino*** o la ***mostaza.***
En el vegetal cumplirían varias funciones:

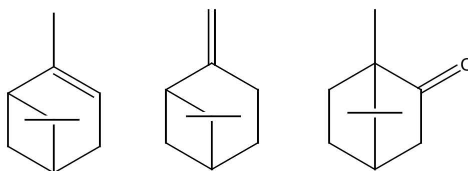
- Atracción de agentes polinizadores (por su agradable aroma).
- Como elementos de defensa frente al ataque de parásitos, animales hervíboros e insectos.
- Adapatación del vegetal ante cuadros de escasez hídrica.
- Formando parte de las sustancias de reserva como dador de hidrogeniones en los procesos de óxido-reducción.

Se localizan en los vegetales superiores, en especial en ciertas familias de Angiospermas: *Apiáceas, Asteráceas, Coníferas, Labiadas, Magnoliáceas, Mirtáceas, Rutáceas, Umbelíferas.* Muchas esencias destiladas posteriormente son enfriadas dando lugar a un precipitado sólido llamado ***alcanfor*** o ***estearopteno*** como ocurre con el *timol* (esencia del *tomillo), mentol* (esencia de la menta), etc. Una misma planta aromática puede ser utilizada de tres maneras distintas; en ese sentido la *menta* es empleada 1) como *droga,* a través del mecanismo de infusión (digestiva, antiespasmódica), 2) como *esencia*, a través de la inhalación (antinauseoso, antiemético) y 3) como *estearopteno* en forma de geles antiinflamatorios.
Las características organolépticas de los aceites esenciales pueden estar dadas por los componentes mayoritarios, aunque en otros casos son las sustancias presentes en ínfima cantidad (trazas) las que definen el sabor, olor o propiedades terapéuticas. La composición fitoquímica puede ser desde muy simple (*esencia de trementina)* hasta muy compleja *(esencia de vetiver).* Las mezclas de componentes de los aceites esenciales se corresponden mayoritariamente con dos grupos principales: *compuestos terpénicos* (la gran mayoría) y los *derivados aromáticos fenilpropánicos* (compuestos con núcleo bencénico). En algunos casos durante la extracción puede aparecer otro tipo de componentes como ha ocurrido con algunas cumarinas *(herniarina).*

Clasificación: Los aceites esenciales se pueden dividir en:

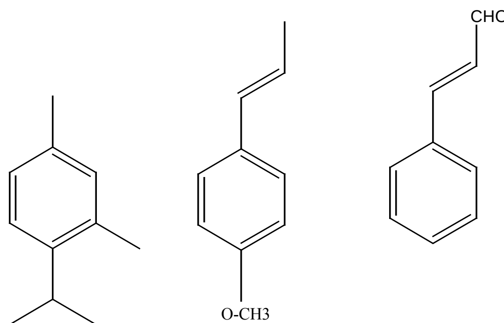
1. *Compuestos terpénicos*: Están formados por unidades de isopreno, pudiendo ser monocíclicos, cíclicos y acíclicos. Los que carecen de oxígeno son hidrocarburos de tipo monoterpénicos o sesquiterpénicos. De acuerdo con la naturaleza de los componentes principales se pueden dividir en:

   Monoterpenos: *α y β-pineno, canfeno, limoneno, mirceno, ocimeno, p-cimeno, etc.*
   Sesquiterpenos: *β-cariofileno, α y β-farneseno, camazuleno, farnesol, germacraneno, zingibereno, etc.*
   Monoterpenoles: *α-terpineol, borneol, citronelol, geraniol, linalol, nerol, etc.*
   Sesquiterpenoles: *espatulenol, fenchol, nerolidol, etc.*
   Ésteres terpénicos: *acetatos de nerilo, geranilo y bornilo, 1,8-cineol (eucaliptol), etc.*
   Óxidos terpénicos: *óxido de cariofileno.*
   Cetonas terpénicas: *pulegona, tuyona, etc.*
   Aldehídos: *citrales, fotocitrales, etc.*
   Lactonas sesquiterpénicas: *crispolida, etc.*
   Monoterpenonas: *alcanfor, etc.*
   Hidrocarburos sesquiterpénicos: *santanelos, curcumenos, etc.*



2. *Compuestos con núcleo bencénico (fenilpropánicos):* Son muy importantes como elementos predominantes de algunos aceites como el de *anís o badiana, canela, clavo de olor, hinojo*, etc. De acuerdo con la naturaleza de los componentes principales se subdividen en:

   Hidrocarburos: *tolueno.*
   Fenoles y derivados: *anetol, apiol, eugenol, timol, etc.*
   Alcoholes: *bencílico, salicílico, etc.*
   Aldehídos: *benzoico, cinámico, etc.*
   Ácidos: *ésteres de ácido benzoico y cinámico, etc.*



3. *Compuestos alifáticos de cadena recta*: Se trata de componentes menores entre los que figurn el *ácido acético, ácido fórmico, ácido isovaleriánico, ácido isobutílico, aldehído decílico, metilheptona, estearopteno, etc.*

4. *Compuestos sulfurados y nitrogenados heterocíclos*: En el grupo de los sulfurados tenemos el *isotiocianato de alilo* (presente en el aceite de mostaza) y el *sulfuro de dialilo* (presente en el ajo). Entre los nitrogenados figuran el *indol, furfural, escatol*, etc.

Empleo de los aceites esenciales



Cuando se va a hacer uso de un aceite esencial se ha de tener en cuenta que se trata de un producto extractivo cuya concentración rara vez supera el 1% del peso de la planta en seco. Ello significa que si se va a emplear 1 g de aceite esencial, en realidad se está empleando cerca de 100 g de planta seca, lo cual representa una dosis muy considerable. Durante el proceso de conservación los aceites esenciales pueden sufrir alteraciones ya sea por enranciamientos o polimerizaciones.
Una forma de utilizar los aceites esenciales es a través de la ***Aromaterapia,*** técnica muy empleada en Europa (Francia especialmente), habiendo dado muy buenos resultados en procesos infecciosos, inflamatorios e incluso tumorales (hay varios trabajos al respecto). En el caso de procesos infecciosos la aromaterapia se realiza junto al *aromatograma*, una suerte de antibiograma que en vez de emplear antibióticos, testea aceites esenciales.
Se ha observado que los aceites esenciales inhiben con mayor efectividad a gérmenes Gram (+) que Gram (-), sin encontrarse una explicación satisfactoria al respecto. Con probada actividad antimicrobiana encontramos los aceites de *ajedrea, canela, clavo de olor, lavanda, hinojo* y *tomillo*, entre otros. Entre los compuestos fitoquímicos responsables de esta actividad destacan los derivados fenólicos *timol y carvacrol,* los cuales se unen a los grupos amino e hidroxilamino de las proteínas de la membrana bacteriana, alterando su permeabilidad. Con algo menos de actividad se presentan los derivados alcohólicos y cetónicos: *alcanfor, citral, geraniol y linalol,* entre otros.
La *esencia de clavo de olor* es muy empleada en odontología por su actividad antiplaca bacteriana, aunque debe emplearse diluida y bajo supervización profesional ya que en forma pura puede destrur la pulpa dentaria. En cuanto a los aceites de ***melaleuca (Melaleuca leucadendron)*** y ***niauli*** (***Melaleuca viridifolia***) demostraron ser muy efectivos en el control de la *Candida albicans*.
Los efectos terapéuticos de las esencias pueden ser muy variados: las hay *carminativas* como el *hinojo* ***(Foeniculum vulgare),*** *anís* ***(Pimpinella anisum)*** y *anís estrellado* ***(Illicium verum)***. El mecanismo de acción carminativo está determinado por un efecto irritativo del aceite esencial en mucosa gástrica, lo cual produce un aumento del tono y de las contracciones de la musculatura lisa intestinal, relajando el cardias y favoreciendo la eliminación de gases.
Entre las esencias con efecto sobre el aparato respiratorio se encuentran el *tomillo* ***(Thymus vulgaris)*** y el ***eucalipto (Eucalyptus spp)*** al estimular por el mismo efecto irritativo las células secretoras de mucus e incrementar los movimientos del epitelio ciliado del árbol bronquial.
El ***eucaliptol*** *(1,8-cineol)* no sólo incrementa la fase secretoria bronquial sino también disminuye la tensión superficial entre agua y aire en la superficie del alveolo, lo cual contribuye con la acción expectorante. En otro orden de cosas el *eucaliptol* ha demostrado ser un buen inductor enzimátco a nivel del hepatocito, promoviendo la metabolización de algunos medicamentos. Entre las esencias con actividad antiespasmódicas destacan el *tomillo* ***(Thymus vulgaris),*** *manzanilla* ***(Matricaria recutita),*** *menta* ***(Mentha x piperita)***, *angélica* ***(Angelica archangelica)***, *romero* ***(Rosmarinus officinalis)*** y *melisa* ***(Melissa officinalis)***.



Pimpinella anisum



Thymus vulgaris



Angelica archangelica

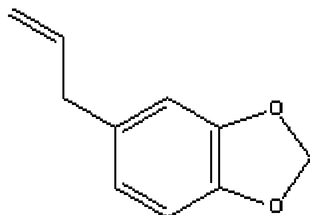
Con respecto a la melisa, presenta además efecto hipocolesterolemiante ya que los compuestos monoterpénicos acíclicos de su aceite esencial inhiben la enzima *hidroximetil-glutaril-CoA reductasa,* responsable de una de las fases iniciales de la síntesis de colesterol. Asimismo, tendría un efecto negativo sobre la síntesis de hormonas tiroideas, por lo que estaría contraindicada en hipotiroidismo (no así en eutiroidismo).
De las esencias con actividad *diurética* destaca también la *angélica (**Angelica archangelica**)* y el *enebro (**Juniperus communis**)* el cual es tóxico*;* como *antiparasitarios* son reconocidas las virtudes del *ajo (**Allium sativum**)* y el *ajenjo (**Artemisia absinthium**);* como *insecticidas* la esencia del *crisantemo (**Chrysanthemum spp**);* como *antiinflamatorias y antihistamínicas* la *manzanilla (**Matricaria recutita**);* como *rubefaciente* la *trementina* de los *abetos* (revulsiva por vía externa); como *colagogas* el *romero* (relaja el esfínter de Oddi, favoreciendo la salida de bilis); etc.
Otro rubro de interés para los aceites esenciales es el de la perfumería *(pinenos, citral, safrol)* como materia prima en la semisíntesis de lociones, jabones y perfumes; así como en en la industria alimenticia debido a las características organolépticas de muchos aceites, productos de limpieza; etc.

Toxicidad de los aceites esenciales

Si bien su empleo alimentario y terapéutico cada vez es más amplio, no hay que omitir que existen aceites que en usos inadecuados resultan tóxicos para el organismo. Por ejemplo existen aceites con poder convulsivante como ocurre con el *ajenjo, alcaravea, anís, badiana, eneldo, hinojo, hisopo, menta, perejil, pino, romero, ruda, salvia, sasafrás, tanaceto o tuya.* En estos casos las fracciones responsables serían de tipo cetónico *(alcanfor, carvona, ionona, mentona, pulegona, tuyona)* o fenoles aromáticos *(anetol, apiol, miristicina, safrol).*



Respecto al *ajenjo*, el abuso en la concentración de su aceite esencial contenido en los licores (como aconteció también con el *arcabuz)* produjo numerosas intoxicaciones en el siglo XIX (**crisis de absintismo**). Los cuadros caracterizaban por la presencia de *comportamiento agresivo, psicosis pasajera, salivación profusa, respiración esterterosa y convulsiones*. Hoy en día los controles sobre alimentos y bebidas redujeron notoriamente la elaboración de estos productos, aunque en octubre de 2000 fue motivo de debate por parte de las autoridades sanitarias de Brasil, ante la aparición de bebidas con contenido en *ajenjo*. Otros pueden proporcionar efectos narcóticos o estupefacientes como ocurre con la *albahaca, angélica, anís, badiana, comino, coriandro, enebro, eucalipto, hinojo, lavanda, melisa, nuez moscada, serpol y tomillo.*
En este caso los compuestos responsables serían compuestos terpénicos de tipo carburo *(borneol, linalol, mentol, terpineol)* o fenólico *(anetol, apiol, miristicina, safrol y timol).* La *miristicina* presente en la *nuez moscada*, por ejemplo, ha demostrado ser un inhibidor de la MAO e incrementar a la vez la tasa de serotonina, ocsionando alteraciones visuales, distorsión de colores y despersonalización. A nivel hepático puede generar toxicidad al igual que el *sasafrás (safrol).* Ingeridos por vía oral en dosis altas los aceites esenciales de *eucalipto, clavo de olor, canela y nuez moscada* pueden ocasionar cuadros de depresión generalizada en el SNC.



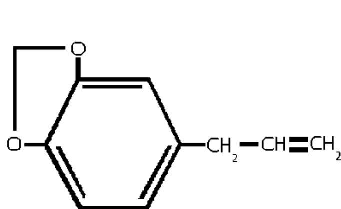
Miristicina



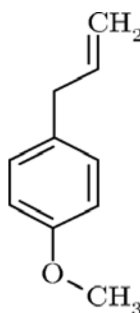
Nuez moscada

En el caso de aceites *virtualmente atóxicos*, destaca el caso del aceite esencial de *menta*, cuyo componente *mentol* ha ocasionado algunos casos de espasmo de glotis y riesgo de asfixia refleja, por lo que no se recomienda su empleo en la infancia. A nivel renal la eliminación de algunos aceites por dicha vía pueden originar nefritis. Experimentalmente ciertos aceites esenciales han demostrado carcinogenicidad, como sucede con el aceite de *pino, limón, eucalipto* o *sasafrás*.

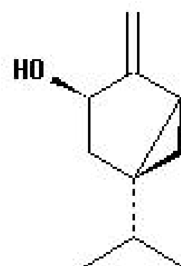
En este sentido, los derivados del fenilpropano como la *asarona, safrol* y *estragol* son hidroxilados al metabolizarse, observándose que los 1-HO-derivados forman enlaces cruzados con moléculas de ADN, siendo así los metabolitos propiamente cancerígenos. En administración crónica la *β-asarona* del *cálamo aromático* ***(Acorus calamus)*** como el *safrol* y *estragol* inducen la formación de tumores hepáticos en ratas tras administración crónica.
Otros aceites esenciales como los de la *ruda* ***(Ruta graveolens)***, *tuya* ***(Thuja occidentalis)***, *ajenjo* ***(Artemisia absinthium)***, *tanaceto* ***(Tanacetum vulgare)***, *sabina* ***(Juniperus sabina)*** y *enebro* ***(Juniperus communis)*** poseen propiedades abortivas inherentes a los componentes terpénicos de tipo carburo *(sabinol)* o cetónico (*pulegona, tuyona*) que poseen. Un caso destacado corresponde al *acetato de sabinilo* presente en la *salvia española*, ya que ha demostrado en ratas atravezar la barrera placentaria y originar alteraciones en el desarrollo fetal de los animales.



Safrol

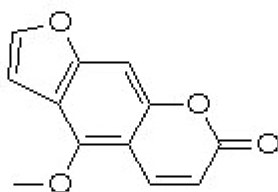


Estragol



Sabinol

Otro grupo importante es el de los fototóxicos o irritantes dérmicos presentes en las especies *angélica, bergamota, comino, eucalipto, laurel, limón, melisa, naranja, pino, ruda, sasafrás* y *tomillo.* En estos casos los responsables son compuestos terpénicos de tipo carburo *(felandreno, limoneno, mirceno, pineno),* alcohólico *(cineol, citronelol, geraniol, linalol, mentol, nerol),* aldehído *(citrol),* fenólico *(carvacrol, timol),* cumarínico *(bergapteno)* y aromático *(safrol).*



Bergapteno



Fruto de la bergamota

Los aceites fototóxicos pueden generar desde edemas, ampollas o vesículas, hasta lesiones cáusticas (por el *fenol* y *carvacrol* especialmente), promover la aparición de lesiones cancerosas (*felandreno* y *pineno)* o provocar hiperpigmentación en la piel (*bergapteno* o *5-MOP*). Para evitar problemas de toxicidad y aprovechar el resto, los compuestos hidrocarburos de algunos aceites suelen ser eliminados durante la extracción, aunque algunos de ellos puedan tener efectos biológicos.
La toxicidad del aceite esencial está en relación con el ciclo vegetaivo de la planta. En el caso de la *salvia* ***(Salvia officinalis)***, el contenido en *alcanfor* o de *α* y *β-tuyona* es mayor durante los meses fríos, lo cual habla a las claras del cuidado estacional que hay que tener durante la recolección. Asimismo, existe una gran variabilidad fitoquímica entre distintos ejemplares de una misma especie, como ocurre con los diferentes quimiotipos del tomillo ***(Thymus vulgaris).***

Nombre Científico	Nombre Popular	Componentes Principales	Aplicación - Actividad Farmacológica	Toxicidad Sobredosis
Allium sativum	*Ajo*	Aliína, sulfuro de dialilo	Hipotensor, diurético, antiséptico, fungicida	Irritante de mucosas
Angelica archangelica	*Angélica*	Felandreno, derivados cumarínicos	Diurético vulnerario	Narcórtico* Fototóxico
Artemisia absinthium	*Ajenjo*	Tuyona, tuyol	Antiparasitario Emenagogo	Convulsivante Abortivo
Barosma betulina	*Buchu*	Diosfenol, limoneno, pulegona	Antiséptico urinario	Irritativo en mucosas*
Carum carvi	*Alcaravea*	Carvona, limoneno, α- y β-pineno, herniarina	Antiespasmódico, carminativo, aperitivo	Convulsivante*
Cuminum cyminum	*Comino*	Aldehído cumínico, terpenos	Carminativo, aperitivo, espasmolítico	Narcótico* Fototóxico*
Cinnamomum canphora	*Alcanfor*	Safrol, alcanfor	Rubefaciente, Antiséptico respiratorio,	Convulsivante*
Cinnamomum verum	*Canela*	Aldehído cinámico, alcoholes aromáticos	Antiséptico, sedante, Antiespasmódico, etc	Depresor del SNC *
Coriandrum sativum	*Coriandro*	d-linanol (coriandrol) 60-85%	Carminativo, eupéptico, antiespasmódico, etc	Narcótico *
Eucalyptus globulus	*Eucalipto*	Eucaliptol (70-80%) α- β- pineno, p-cimeno, d-limoneno, felandreno, etc	Antiséptico, expectorante	Depresor SNC* Broncoespasmo* Carcinogenético* Fototóxico *
Foeniculum vulgare	*Hinojo*	Metilchavicol anetol, anisaldehido, fenchona	Carminativo, expectorante	Convulsivante* Estupefaciente*
Hyssopus officinalis	*Hisopo*	Hidrocarb. terpénicos, pinocanfona	Antiséptico, expectorante	Convulsivante*
Illicium verum	*Anís estrellado*	Anetol, estragol, safrol limoneno, ác. anísico	Carminativo, eupéptico, antiespasmódico	Estupefaciente* Convulsivante*
Juniperus communis	*Enebro*	α y β pineno, limoneno, terpineno	Diurético, antiséptico, expectorante	Narcótico* Abortivo
Laurus nobilis	*Laurel*	Cineol, eugenol, linalol, terpineol	Perfumería	Fototóxico*
Lavandula angustifolia	*Lavanda*	Linalol, geraniol, borneol, ésteres	Perfumería, cosmética	Narcótico* Irrit. mucosas*



Lavandula angustifolia



Hyssopus officinalis



Coriandrum sativum



Foeniculum vulgare

Lavandula latifolia	*Espliego*	Alcanfor, cineol	Perfumería, cosmética	Irrit. mucosas *
Lippia citriodora	*Hierba luisa*	Citral, cineol	eupéptico, espasmolítico, aperitivo	Neurotóxico* Irrit. mucosas*
Matricaria recutita	*Manzanilla*	Camazuleno, bisabolol hidrocarb. terpénicos	Antiinflamat.,carminativo, antiespasmódico	Alergias *
Melaleuca viridiflora	*Niaulí*	Eucaliptol (55-65 %), terpineol (35-45 %)	Antiséptico, antifúngico	Iritante en piel y mucosas*
Melissa officinalis	*Melisa*	Geranial, geraniol, neral, citronelal, etc	Carminativo, antiespasmódico	Hipotiroidismo* Narcótico* Fototóxico*
Mentha pulegium	*Menta poleo*	Pulegona	estomáquico	Convulsivante*
Mentha x piperita	*Menta*	Mentol, mentona, acetato de mentilo, etc	Carminativo, estomacal, antiespasmódico	Edema de glotis**
Myristica fragrans	*Nuez moscada*	Hidrocarburos terpénicos, miristicina	Eupéptico, carminativo, estimulante, nematicida	Estupefaciente Depresor SNC
Ocimum basilicum	*Albahaca*	Linalol (hasta 75 %) Estragol (85 %)	Antimicrobiano, antiespasmódico	Narcótico *
Origanum vulgare	*Orégano*	α-pineno, β-pineno, β-cariofileno, borneol	Antiespasmódico, antibacteriano, fungicida	Somnolencia*
Petroselinum sativum	*Perejil*	Apiol, miristicina	Emenagogo	Convulsivante*
Peumus boldus	*Boldo*	Paracimeno, cineol, ascaridol	Colerético, colagogo, diurético, eupéptico	Irritación renal, vómitos, diarrea*
Pimpinella anisum	*Anís verde*	Anetol, anisaldehido, α-pineno, cariofileno	Carminativo, eupéptico, antiespasmódico	Narcótico* Convulsivante*
Rosmarinus officinalis	*Romero*	Alcanfor, borneol, cineol	Colerético, carminativo, antiséptico, estimulante	Convulsivante*
Ruta graveolens	*Ruda*	Metilnonilcetona	Emenagogo	Abortivo Convulsivante* Fototóxico
Salvia officinalis	*Salvia*	Tuyona	Emenagogo	Convulsivante*
Santonila chamaecyparissus	*Abrotano hembra*	α-pineno, β-pineno, canfeno, alcoholes terpénicos	Antiinflamatorio, antimicótico, analgésico, antiespasmódico	Neurotóxico* Abortivo*
Sassafras officinalis	*Sasafrás*	Safrol (80-90%), alcanfor, anetol, apiol, etc	Carminativo, diurético, pediculicida (vía externa)	Convulsivante Carcinogénico* Fototóxico*
Syzygium aromaticum	*Clavo de olor*	Eugenol, cariofileno	Bactericida, fungicida, analgésico local	Depresor SNC*
Tanacetum vulgare	*Tanaceto*	Tuyona (70-95%)	Antiinflamatorio	Convulsivante Abortivo*
Thuja occidentalis	*Tuya*	tuyona		Convulsivante Abortivo
Thymus vulgaris	*Tomillo*	geraniol, carvacrol, borneol, linalol, timol	Antiséptico, béquico, vermífugo, expectorante	Narcótico * Fototóxico*
Tilia spp.	*Tilo*	Farnesol, geraniol, eugenol	Sedante, colerético, antitusivo, antiinflamat.	
Valeriana officinalis	*Valeriana*	Borneol y ésteres, kesano, valeranona	hipnosedante	Pasa a leche materna*

Nota: la toxicidad indicada con asterisco (*) se presenta generalmente en dosis altas.

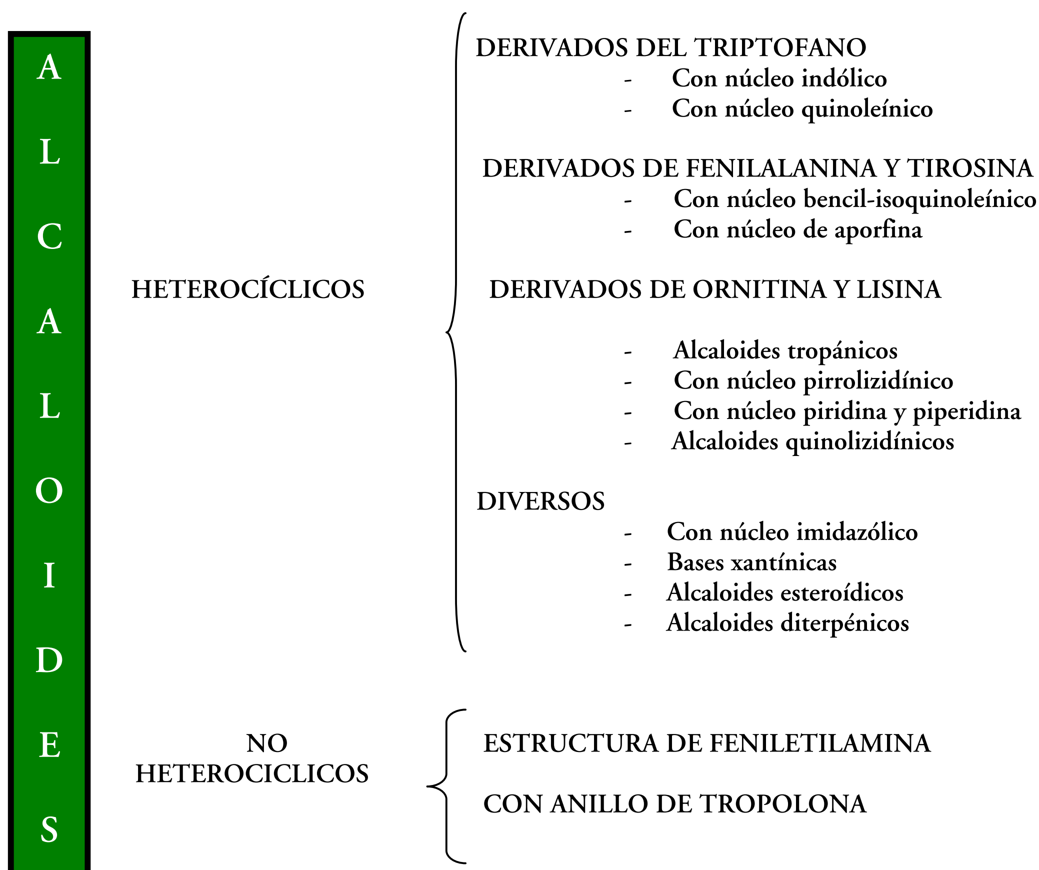
ALCALOIDES

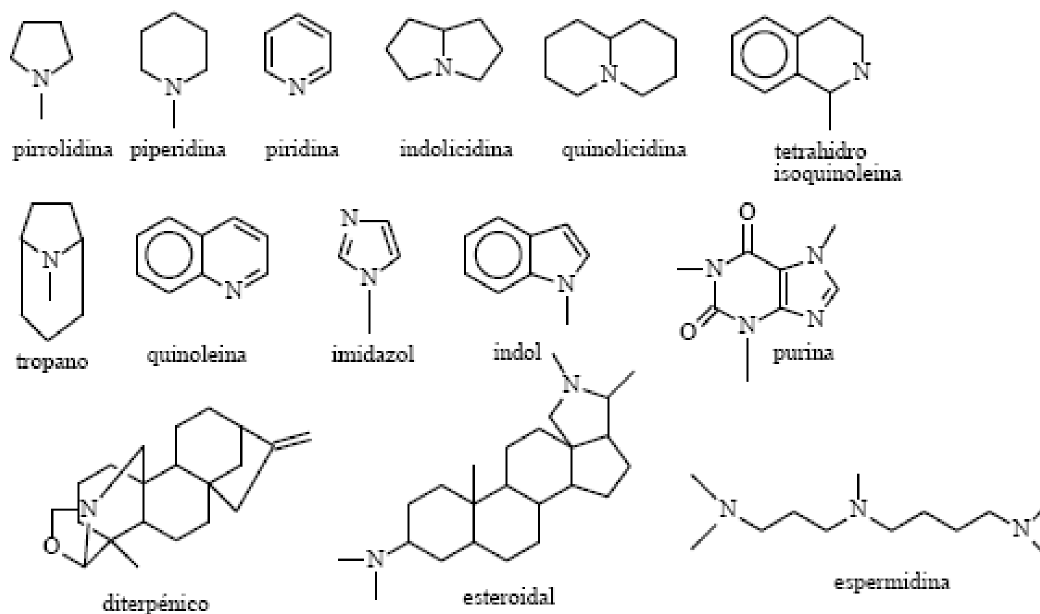
Se trata de compuestos orgánicos nitrogenados de origen vegetal en su mayoría, que poseen propiedades básicas y están dotados de gran actividad, formando sales cristalizables en la mayoría de los casos (dado su carácter básico) o están en unión con ácidos orgánicos y taninos. Todos los alcaloides contienen nitrógeno, hidrógeno y carbono. La gran mayoría contiene también oxígeno. La presencia de nitrógeno los relaciona con las aminas, dando una reacción básica, lo cual explica la denominación del término *alcaloide = similar a los álcalis*.
Los alcaloides son sustancias procedentes del metabolismo secundario y sintetizadas a partir de los aminoácidos (salvo contadas excepciones como los alcaloides esteroídicos y diterpénicos), teniendo la particularidad de ser amargos en el gusto, solubles en alcohol, éter, cloroformo o hexano, cristalizables, y poco solubles en agua. El término alcaloide fue acuñado por W. Meissner en 1819, dando cuenta de las propiedades alcalinas de estos compuestos por la presencia de nitrógeno amínico en su estructura.
Se conocen como *pseudoalcaloides* aquellos compuestos que también poseen nitrógeno en un ciclo, pero no son originados por aminoácidos, como sucede con los derivados de purina. Con el nombre de *protoalcaloides* se conocen a aquellas aminas simples con nitrógeno extracícilico, producto del metabolismo de los aminoácidos. No está muy claro el papel que cumplen los alcaloides en el vegetal. Se preconiza que cumplirían funciones defensivas frente a parásitos o insectos; también como reserva de nitrógeno, como reguladores del crecimiento vegetal, o serían productos de excreción del propio metabolismo vegetal. Fueron los primeros principios activos aislados de las plantas.
En 1803, el alemán Sertürner logró aislar por primera vez un alcaloide: la *morfina* a partir de la planta del *opio (Papaver somniferum)*. La denominación de *morfina* fue dada por Sertürner en honor a *Morfeo,* el dios de los sueños (en alusión al efecto que provocaba la sustancia hallada).



Friedrich Sertürner
1783-1841

Se encuentran en la mayoría de los vegetales superiores y por lo general, las plantas de las regiones cálidas o tropicales son las más ricas respecto a las especies de climas fríos. Fuera de las plantas los hallamos en bacterias (piocianina de *Pseusomonas aeruginosa)* y en hongos (*Psylocibe sp* y en el cornezuelo de centeno). Existen alrededor de 100 familias botánicas que los contienen, habiendo generado ellas el 20% de los productos naturales que conocemos.
Dentro de las familias con mayor riqueza en alcaloides destacan las *Solanáceas, Papaveráceas, Rubiáceas, Liliáceas, Amarillidáceas, Fumariáceas, Rutáceas y Apocináceas.* Se localizan generalmente en los tejidos periféricos de corteza, raíces, hojas, frutos y semillas, lo cual hace pensar precisamente en el rol de defensa frente al ataque de insectos. El nitrógeno disponible en las plantas con alcaloides, no pasa a formar siempre proteínas, sino que puede canalizarse a través de otras vías o fijarse con otras sustancias. Por ejemplo si se combina con azufre dará *Heterósidos sulfurados* y si se combina con cianuro dará *Heterósidos cianogenéticos* (ver Heterósidos).
La cantidad de sustancia mínima necesaria para ser considerada como alcaloide en una planta es del 1 por mil. Estas cantidades se han incrementado a través de abonos químicos de acuerdo a los usos que se les quiera dar. Por ejemplo en el caso del *tabaco,* ha sido necesario disminuir la cantidad de alcaloides para proceder a su comercialización. Si bien las proporciones de alcaloides suelen ser muy pequeñas en las plantas, existen algunos casos como el de la *quina* que puede alcanzar hasta un 10% en ciertas variedades.
Al ser compuestos básicos, su solubilidad frente a distintos solventes dependerá del ph y de la forma en que se encuentren: como *bases* o como *sales*. En forma de *sales* son solubles en solventes polares: agua, soluciones ácidas e hidroalcóholicas. En forma de *base*, son solubles en solventes orgánicos no polares como benceno, éter etílico, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, etc.
Una vez extraídos por medio de disolventes químicos, son purificados, y pasan a ser a fraccionados o separados a través de procesos cromatográficos. Atento que algunas plantas son abundantes en alcaloides de similar estructura química y pueden traer confusión (como en el caso de la *adormidera*). La posibilidad de dar fenómenos adictivos en algunas especies condiciona sobremanera su espectro terapéutico. Plantas que los contienen por ejemplo: *opio*, *peyote*, *papaverina*, *coca*, *cornezuelo de centeno*, *belladona*, etc.
Químicamente existen varias clasificaciones, pero siguiendo los lineamientos modernos de la farmacognosia los podremos agrupar de la siguiente manera:



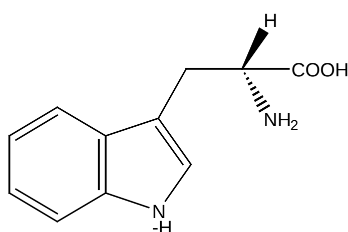


Núcleos alcaloídicos

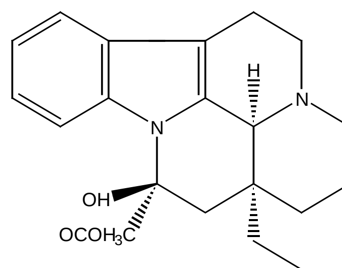
Alcaloides Heterocíclicos

Derivados del Triptofano: Representan el grupo con mayor cantidad de alcaloides identificados (alrededor de 4000), caracterizando por su alto valor medicinal. En su mayoría provienen del triptofano y de su producto de decarboxilación: la *triptamina.* Se pueden dividir en dos grupos: con *núcleo indol* y con *núcleo de quinoleína.*

Nombre Científico	Nombre Popular	Alcaloides con grupo Indol	Usos Terapéuticos
Aspidosperma quebracho-blanco	*Quebracho*	Yohimbina, aspidospermina	Antitusivo, antiasmático
Catharanthus roseus	*Vinca mayor*	Vinblastina, vincristina	Antitumoral, hipoglucemiante
Claviceps purpurea (desarrolla en el ovario del centeno: *Secale cornutum)*	*Cornezuelo de centeno*	Ergotamina, ergonovina, ergometrina, ergocriptina, bromo y ergocriptina, LSD (por hemisíntesis)	Ergotamina (antimigrañosa), ergonovina (vasoconstrictora, ocitócica), ergocriptina (Enf. de Parkinson). LSD (alucinógeno)
Gelsemium sempervirens	*Jazmín amarillo*	Gelsemina	Analgésica en neuralgias del trigémino y antimigrañosa (BHP)
Pausinystalia yohimbe	*Yohimbo*	Yohimbina	(+) colinérgico, bloqueante α-2-adrenérgico, afrodisíaco (¿?)
Physostigma venenosum	*Haba de Calabar*	Fisostigmina, eseramina, geneserina, isofisostigmina	Fisostigmina (antiglaucomatosa, enf. de Alzheimer)
Psilocybe mexicana	*Psilocibe*	Psilocina, psilocibina	Alucinógeno
Ochrosia spp.	*Ocrosia*	Elipticina, metoxi-elipticina	Elipticina (antileucémico)
Rauwolfia serpentina	*Rauwolfia*	Reserpina	Antihipertensivo
Strychnos nux vomica	*Nuez vómica*	Estricnina, brucina	(+) SNC, neurotóxico, vermicida
Vinca minor	*Vinca menor*	Vincamina	Circulatorio cerebral

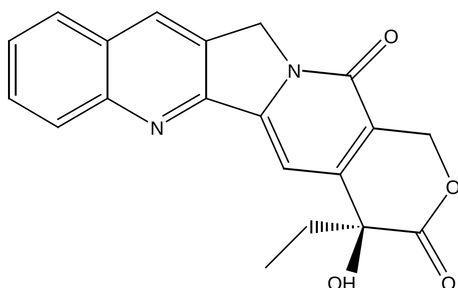


triptofano

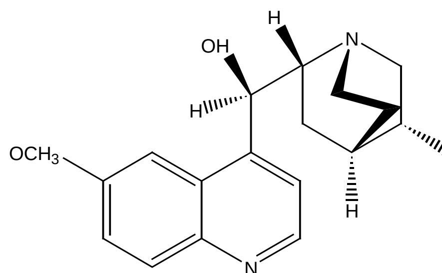


vincamina

Nombre Científico	Nombre Popular	Alcaloides con grupo Quinoleínico	Usos Terapéuticos
Camptotheca acuminata	*Árbol del amor*	Camptotecina	Antitumoral
Cinchona spp.	*Quina*	Quinina, quinidina	Quinina (antimalárico), quinidina (antiarítmico)



camptotecina



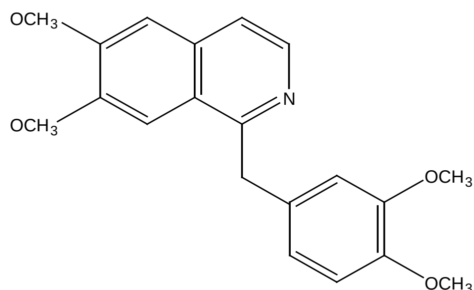
quinina

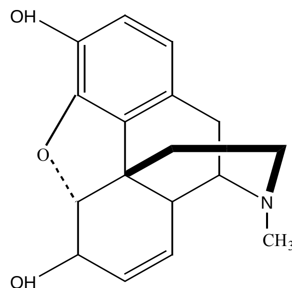




Derivados de Fenilalanina y Tirosina: Se trata de otro de los grupos de alcaloides más numerosos presentes en el reino vegetal, pudiéndolos dividir en aquellos derivados de la *feniletilamina* (se verán como no heterocíclicos), de la *bencilisoquinoleína* y *aporfinoides* (con núcleo de aporfina).

Nombre Científico	Nombre Popular	Alcaloides con grupo Bencil-isoquinoleínico	Usos Farmacológicos
Berberis vulgaris e *Hydrastis canadensis*	*Agracejo* *Sello de oro*	Berberina	Astringente, antimicrobiano
Cephaelis ipecacuanha	*Ipecacuana*	Emetina, cefelina, psicotrina, emetamina	Emético, expectorante. Amebicida (hidroclorato)
Chelidonium majus	*Celidonia*	Quelidonina	Espasmolítica (hígado y vías biliares), sedante, papilomas.
Chondrodendron spp.	*Curare*	Tubocurarina	Analgésico
Fumaria officinalis	*Fumaria*	Fumaricina, fumaritrina, protopina	Colerético, espasmolítico
Jateorrhiza palmata	*Raíz de Colombo*	Palmatina, jatrorrizina, columbamina	Digestivo (junto a lactonas presentes en la droga)
Papaver rhoeas	*Amapola*	Roeadina	Insomnio
Papaver somniferum	*Opio, adormidera*	Codeína, morfina, narceína, noscapina, papaverina, tebaína, protopina, lantopina, criptopina	Codeína (antitusiva), morfina (analgésica), papaverina (antiespasmódica), etc





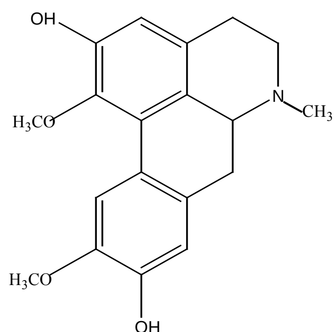
papaverina **morfina**


Berberis vulgaris


Fumaria officinalis


Papaver somniferum

Nombre Científico	Nombre Popular	Alcaloide con núcleo de Aporfina	Usos Farmacológicos
Peumus boldus	Boldo, boldo de Chile	Boldina (25-30%), isoboldina, sinoacutina, reticulina	Colerética, Hepatoprotectora (boldina)

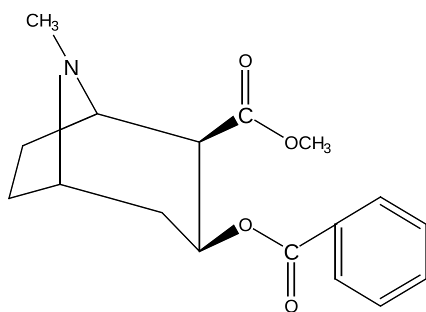


boldina

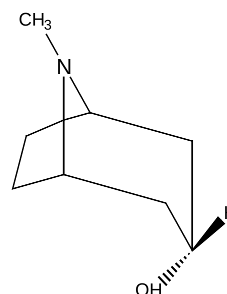

Peumus boldus

Derivados de la Ornitina y Lisina: Son alcaloides de interés farmacológico y toxicológico, con estructuras químicas complejas de tipo bicíclico (quinolizidínicos, pirrolizidínicos) o con la intervención de precursores como el acetato, que generan estructuras tropánicas. Los pirrolizidínicos suelen encontrarse entre las familias de las *Borragináceas* y *Asteráceas,* los *quinolizidínicos* entre las *Fabáceas* (la mayoría ornamentales), los piperidínicos (derivan de la lisina y no cuentan con alguna familia preponderante) y los tropánicos abundan entre las *Solanáceas* y *Eritroxiláceas*. Estos últimos tienen gran importancia medicinal, merced a sus compuestos *atropina, hiosciamina* y *escopolamina* fundamentalemnte.
Un párrafo aparte merecen los *alcaloides pirrolizidínicos,* agentes protectores para las plantas que los albergan e incluso para los insectos que las polinizan. Sin embargo en el ser humano y el ganado caracterizan por generar la llamada enfermedad veno-oclusiva hepática. Allí generan un gran desarrollo de tejido conectivo alrededor de la capa íntima de las venas hepáticas, con oclusión parcial o total de las mismas. Ello lleva a un proceso de fibrosis centrolobulillar que trae aparejado hemorragias, necrosis y cirrosis. Estos alcaloides al metabolizarse en parte en el sistema hidroxilante microsomal hepático (atacan principalmente a los hepatocitos centrolobulillares) bloquean la síntesis de ADN y ARN con lo cual alteran los procesos mitóticos y la síntesis citoplasmática por la acción alquilante de los metabolitos secundarios.

Nombre Científico	Nombre Popular	Alcaloides de tipo Tropánicos	Usos Farmacológicos
Atropa belladona	*Belladona*	Atropina y hiosciamina (90-95%) Escopolamina (5-10%)	Parasimpaticolisis, (+) SNC (atropina, hiosciamina)
Datura stramonium	*Estramonio*	Atropina y Hiosciamina (60%), escopolamina (30%)	Parasimpaticolisis, alucinaciones
Erythroxylon coca	*Coca*	Cocaína	Anestésico, euforizante, simpaticomimético
Hyosciamus niger	*Beleño negro*	Escopolamina (25-50%)	Depresor del SNC, antiemético, alucinaciones



cocaína



α–tropanol



Hoja de coca

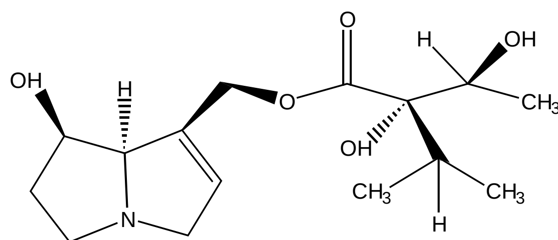


Flor de la Belladona



Fruto de estramonio

Nombre Científico	Nombre Popular	Alcaloides de con núcleo Pirrolizidínico	Usos Farmacológicos
Borago officinalis	*Borraja*	Senecionina, acetil-licopsamina, tesinina, supinina, licopsamina	Antiinflamamtorio, hepatotoxicidad
Eupatorium cannabinum	*Eupatorio*	Equinatina, licopsamina, intermedina	Hepatotóxico a largo plazo
Petasites officinalis	*Sombrerera*	Trazas	Hepatotóxica a largo plazo
Senecio vulgaris *Senecio jacobea*	*Senecio, hierba de Santiago*	Senecionina, jaconina, jacobina, senecifilina, etc	Antiespasmódico flebotónico, hepatotóxico
Symphitum officinale	*Consuelda*	Consolidina, acetil-licopsamina, lasiocarpina, licopsamina, etc	Antiinflamatorio hepatotoxicidad
Tussilago farfara	*Tusílago*	Senkirkina, tusilagina, senecionina	Béquico, demulcente. Poco tóxicos (baja concentración)

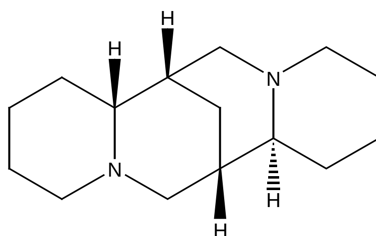


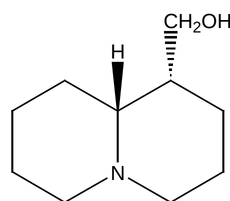
licopsamina

Los alcaloides pirrolizidínicos se absorben en intestino, siendo hidrolisados por estearasas y generando necinas de fácil eliminación del organismo. Pero si los ácidos carboxílicos que esterifican el alcaloide presentan ramificaciones, la hidrólisis no se produce, siendo metabolizados oxidativamente a nivel hepático, generando estructuras pirrólicas muy reactivas y tóxicas para el hígado (se comportan como agentes alquilantes y mutagénicos) Existen alcaloides con núcleo pirrolizidínico saturado, nitrógeno cuaternario o derivados N-óxidos, siendo muy poco tóxicos. La toxicidad de los alcaloides pirrolizidínicos dependen de aquellas necinas que contienen el doble enlace entre las posiciones C1 y C2 (insaturados). También la presencia de mono ó diésteres es requisito para su toxicidad.
Un detalle a tener en cuenta es el de la borraja, cuyo aceite no es tóxico (no presenta estos alcaloides), siendo una de las fuentes más importantes de ácido gamalinolénico. En el caso de la consuelda, su uso más recomendado es el externo, no trayendo problemas tóxicos bajo esta práctica.

Nombre Botánico	Nombre Popular	Alcaloides de tipo quinolizidínico	Usos Farmacológicos
Cytissus scoparius	*Retama negra*	Esparteína	Bloqueante ganglionar, antiarrítmico, bloqueante neuromuscular, oxitócico
Lupinus spp.	*Altramuz*	Lupinina, lupanina, anagirina	Hepatotóxicos

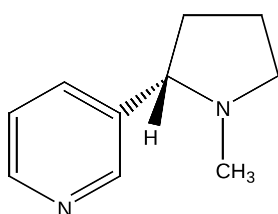
Los alcaloides de tipo quinolizidínico son especialmente abundantes en la familia Fabáceas, aunque también se han identificado en plantas de las familias Solanáceas, Berberidáceas, Ranunculáceas, Rubiáceas y Quenopodiáceas. Por lo general pueden considerarse como sustancias tóxicas (hepatotóxicas, neurotóxicas, teratógenas) con excepciones como es el caso de la esparteína, alcaloide volátil que aunque a altas dosis también es tóxico, figura en algunas farmacopeas por su acción antiarrítmica sobre el corazón.

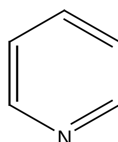


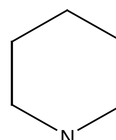


esparteína **lupinina**

Nombre Científico	Nombre Popular	Alcaloides con núcleo de piridina y piperidina	Usos farmacológicos
Areca catechu	*Nuez de areca*	Arecolina	Midriático (como colirio)
Conium maculatum	*Cicuta*	Cicutina	Neurotóxico
Lobelia inflata	*Tabaco indio*	Lobelina, lobelidina, lobelanina	(+) centro respiratorio bulbar
Lycopodium clavatum	*Licopodio*	Annotina, trazas de nicotina, licopodina, licodolina, etc	Espasmolítico, diurético
Nicotiana tabacum	*Tabaco*	Nicotina, nor-nicotina, anabasina, anatabina	Gangliopléjico, carcinogenético
Ricinus communis	*Ricino*	Ricinina	Irritante intestinal
Piper nigrum	*Pimienta negra*	Piperina, piperetina, piperillina, piperinina, etc	(+) SNC y secreciones digestivas, vermífugo
Punica granatum	*Granado*	Peletierina, pseudopeletierina	Antihelmíntico, neurotóxico





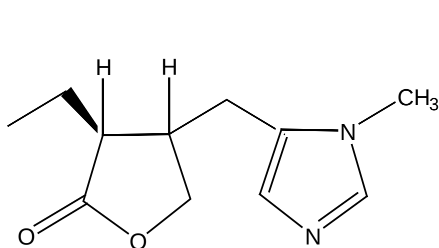


nicotina **piridina** **piperidina**

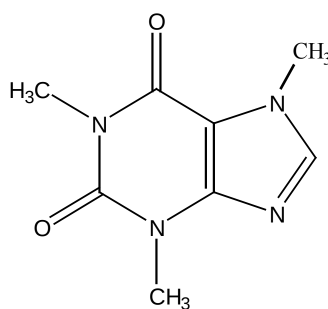
Alcaloides Diversos: Se trata de un grupo diverso de alcaloides de distintos orígenes. Por ejemplo los *alcaloides imidazólicos* provienen de la histidina, que caracterizan por tener un anillo imidazólico. Son muy pocos en realidad, encontrándose en las familias *Rutáceas, Euforbiáceas, Cactáceas, Leguminosas, etc.* Los derivados del *metabolismo terpénico* tienen su origen en el ácido mevalónico, siendo considerados por algunos autores como pseudoalcaloides debido a la incorporación tardía del nitrógeno durante el proceso biosintético. Si bien se dividen en cuatro grupos: *monoterpénicos, sesquiterpénicos, diterpénicos y esteroidales,* solo revisten importancia farmacológica los últimos dos grupos.Finalmente las bases xánticas, derivados de las xantinas, son un tipo muy peculiar de alcaloides ya que si bien poseen cuatro nitrógenos heterocíclicos, presentan en contraposición un carácter anfótero y solubilidad en agua caliente y disolventes clorados.

Nombre Científico	Nombre Popular	Tipo de alcaloide	Usos Farmacológicos
Aconitum napellus	*Acónito*	Aconitina (1)	Parálisis en centro bulbar
Coffea arabiga *Cola nitida* *Ilex paraguariensis* *Paullinia cupana* *Thea sinensis*	*Café* *Nuez cola* *Yerba mate* *Guaraná* *Té*	Cafeína (2)	Estimulante SNC, diurético, puede producir gastralgias, insomnio, hábito, aumento del peristaltismo intestinal y pérdida de peso
Holarrhena antidysenterica	*Holarrena*	Conesina (3)	Antidisentéricas, antihelmínticas, blenorragia
Pilocarpus jaborandi	*Jaborandí*	Pilocarpina (4)	Parasimpaticomimético, (+) secreciones, glaucoma
Solanum dulcamara	*Dulcamara*	Soladulcidina, solasodina (3)	Diurético, neurotóxico
Veratrum album	*Eléboro blanco ó vedegambre*	Protoveratrina A y B (3)	Ansiolítico, hipotensor, tóxico en SNC y mucosas
Veratrum viride	*Eléboro verde*	Cevadina, germidina, germitrina, protoveratrina, veratridina	Hipotensor, sedante, cardiodepresor

Nota: (1) Alcaloides diterpénicos. (2) Alcaloides xantínicos. (3) Alcaloides esteroídicos. (4) Alcaloides imidazólicos



pilocarpina



cafeína



Pilocarpus jaborandi

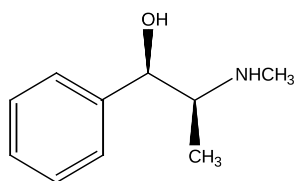


Ilex paraguariensis

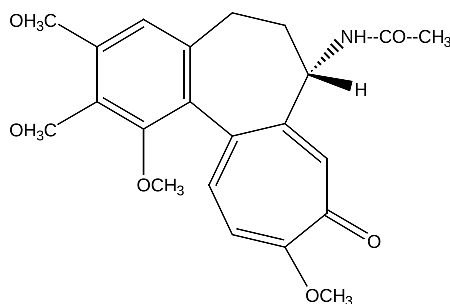
Alcaloides No Heterocíclicos

Dentro del grupo de alcaloides nitrogenados no heterocíclicos tenemos aquellos que presentan la estructura *feniletilamina* y los que contienen un anillo de *tropolona*. Los de tipo feniletilamínico son alcaloides muy frecuentes en la naturaleza, encontrándose en forma de aminas y derivados, tales los casos de la tiramina, hordenina o betalaínas. Se distinguen dos tipos de aminas: las *simpaticomiméticas* (ejemplo: efedrina) y las *alucinógenas* (ejemplo: mescalina). Finalmente en el grupo de alcaloides con anillo de tropolona destaca la *colchicina*, muy empleada en casos de gota.

Nombre Científico	Nombre Popular	Alcaloide no Heterocíclicos	Usos Farmacológicos
Ephedra sinensis *Ephedra equisetina* *Ephedra distachya*	*Efedra*	Efedrina, pseudoefedrina	Vasoconstrictora (rinitis), broncodilatadora, excitante, taquicardizante, etc
Capsicum spp.	*Cayena, cápsico*	Capsaicina	Analgésico, antiinflamatorio
Catha edulis	*Cat, Khat, té de los abisinios*	Catinona, nor-pseudoefedrina	Psicoestimulante, produce taquicardia, insomnio
Colchicum autumnale	*Cólchico*	Colchicina	Antigotoso, antitumoral
Lophophora willamsii	*Peyote*	Mescalina	Alucinógeno (visual y auditivo)



efedrina



colchicina



Colchicum autumnale



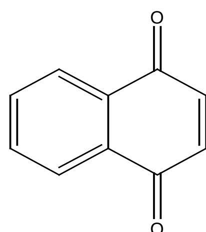
Capsicum anuum



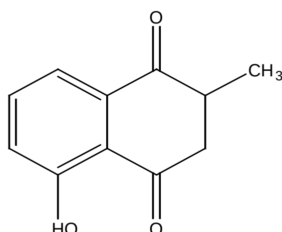
Ephedra sinensis

QUINONAS Y NAFTOQUINONAS

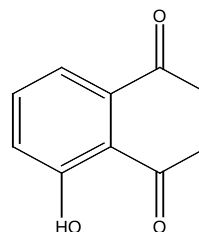
Los derivados quinónicos son compuestos muy abundantes en los vegetales pudiendo estar presentes también en el reino animal (artrópodos, equinodermos). Dentro de los derivados quinónicos se encuentran las benzoquinonas, naftoquinonas y antraquinonas (estas últimas ya vistas como heterósidos antraquinónicos). Los derivados benzoquinónicos simples no tienen gran interés farmacológico, a excepción del rol que pueden jugar en algunas reacciones alérgicas. Presentan una estructura derivada del benceno. Como ejemplo tenemos las *plastoquinonas* situadas en los cloroplastos (intervienen en la fotosíntesis) y las *ubiquinonas*, localizadas en las mitocondrias celulares.
En cambio, las naftoquinonas (derivan del naftaleno) y destacan por su actividad antibacteriana y fungicida (de ahí que se les considere como *antibióticos vegetales*) e incluso por su acción citostática en un reducido grupo de ellas. En general son elaboradas por vegetales superiores, aunque existe un reducido grupo de hongos y bacterias que pueden producirlas. Como ejemplo de ello el género *Streptomyces* presenta unas estructuras derivadas del naftaceno conocidas como *antraciclinonas* de donde derivan las tetraciclinas.
Entre las naftoquinonas más importantes destacan la *plumbagina* presente en la *Drosera rotundifolia* y con actividad antitusiva*;* la *yuglona* presente en las hojas y en la envoltura verde de la nuez *(Juglans regia),* con propiedades anticaspa, antripruriginosa, cicatrizante en quemaduras superficilaes y astringentes (útil en diarreas y hemorroides); y la *lawsona,* obtenida de las hojas de henna *(Lawsonia inermis)* con propiedades colorantes del cabello y fungicidas.



naftoquinona



plumbagina



juglona

IRIDOIDES

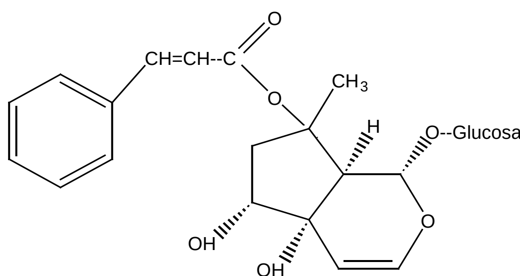
Se trata de compuestos de naturaleza monoterpénica que se encuentran en forma libre en el vegetal o formando heterósidos. No son muy abundantes aunque sí tienen importancia desde el punto de vista farmacológico. Fueron detectados por primera vez en unos insectos del género *Iridomirmex* (de ahí la denominación de iridoides), desempeñan un importante rol como marcadores quimiotaxonómicos. Entre las principales especies con iridoides destacan la *valeriana (Valeriana officinalis)* con presencia de *valepotriatos* en la raíz y rizoma*;* y el *harpagofito* o *garra del diablo (Harpagophytum procumbens)* con presencia de *harpagósido, procúmbido, procumbósido.*


Harpagofito


Valeriana


Iridomyrmex

La *valeriana* presenta una comprobada acción hipnosedante en tanto la *garra del diablo* ha demostrado poseer una marcada actividad antiinflamatoria (similar a la fenilbutazona) y antiespasmódica. Otros iridoides importantes son los presentes en la raíz y rizoma de *Picrorhiza kurroa,* con una más que interesante actividad hepatoprotectora y el aucubósido presente en el *llantén (Plantago major)* con actividad antiinflamatoria y lipolítica..
Cuando las estructuras monoterpénicas presentan el anillo ciclopentano abierto, se denominan *secoiridoides.* Como ejemplo tenemos el *genciopicrósido* y *amarogenciósido* presentes en la *genciana (Gentina lutea*) y el *oleuropeósido* de las hojas del olivo *(Olea europaea).* Los primeros presentan actividad amargo-eupéptica y colerética, en tanto el oleuropeósido presenta efecto hipotensor y antiespasmódico.



harpagósido



Picrorhiza kurroa

PIRETRINAS

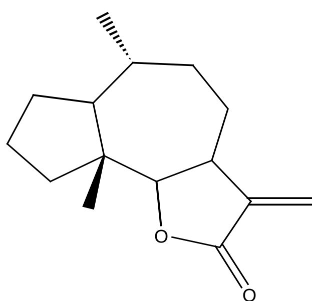


Se trata de derivados isoprénicos de tipo monoterpénico y biosíntesis irregular, presente en pocas familias (Asteráceas, por ejemplo). Destaca en este grupo el *pelitre de Dalmacia (Chrysanthemum cinerariifolium)* que presenta en sus capítulos florales piretrinas con marcada actividad insecticida y antihelmíntica. Un derivado hemisintético de las piretrinas es la *permetrina,* muy empleada como piojicida en forma de loción o shampú.

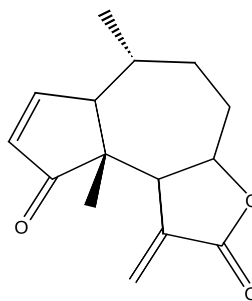
LACTONAS SESQUITERPÉNICAS

Antiguamente denominados *principios amargos,* este tipo de sustancias proviene de la síntesis del *ácido mevalónico*, siendo importantes no sólo por su papel como marcadores quimiotaxonómicos, sino también por la variedad de acciones farmacológicas que conllevan: *antimicrobianas, antiinflamatorias, antipiréticas, antimaláricas,* etc. Se las encuentra en muchos casos formando parte de los aceites esenciales en familias tales como *Asteráceas* (la gran mayoría)*, Magnoliáceas, Iliáceas, Hepáticas, Apiáceas* y *Lauráceas* entre otras. En el vegetal su sabor amargo le permite defenderse del ataque de insectos y alimañas.
Dentro del amplio grupo de lactonas, las de mayor actividad antimicrobiana y antiinflamatoria han resultado ser aquellas que derivan de la estructura de pseudoguayanólidos con anillo ciclopentano no sustituido en β. Una lactona muy utilizada en la actualidad es la *artemisina,* la cual se emplea en el control rápido de los ataques de malaria cerebral que no responden a los antipalúdicos tradicionales.
Muchas de estas sustancias son las responsables de los cuadros de *dermatitis de contacto* observados en quienes manipulan los cultivos de estas especies. Para que ello ocurra es imprescindible la presencia en la estructura sesquiterpénica del anillo γ-lactónico con un metileno exocíclico en α.

Nombre Científico	Nombre Popular	Lactona Sesquiterpénica	Usos Farmacológicos
Arctium lapa	*Bardana*	Arctiopicrina	Antibacteriana, fungicida
Arnica montana	*Árnica*	Helenalina, dihidrohelenalina y derivados	Rubefasciente, antiinflamatoria Antibacteriana, espasmolítica
Artemisia annua	*Qing-hao (China)*	Artemisina	antimalárica
Cnicus benedictus	*Cardo santo*	Cnicina	Antiséptica
Coriaria myrtifolia	*roldón*	Coriamirtina	Tóxica en SNC
Matricaria recutita	*Manzanilla*	Antecotúlido	Genera cuadros de alergias
Tanacetum parthenium	*Tanaceto*	Partenólidos	antimigrañosa



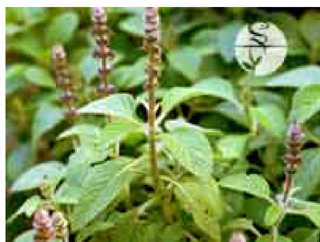
pseudoguayanólido



helenalina

DITERPENOS

Se trata de compuestos conformados por 20 carbonos, caracterizados por presentar una estructura variable, ya sea de tipo lineal o cíclica. Son pocas las especies que los contienen, destacándose en ese sentido las familias *Labiadas* y *Asteráceas*. Como ejemplo se encuentran las *giberelinas,* de amplísima distribución en el reino vegetal (deben su nombre a que en principio habían sido aisladas de hongos del género *Giberella),* poseedoras de un marcado efecto sobre la germinación.
Existen diterpenos de importante aplicación en la farmacología experimental, como ser los *ésteres del forbol*, ya que presentan la capacidad de sustituir a ciertos mediadores que intervienen en la activación de la proteinkinasa (PKC). Este reemplazo puede originar el crecimiento de algunas líneas celulares inhibiendo su diferenciación. En otras circunstancias también pueden promover la diferenciación celular. Los *ésteres del forbol* se encuentran distribuidos en las familias *Euphorbia, Croton, Jatropha, Daphne, etc.* Muchos presentan cierto grado de toxicidad (irritantes de mucosas, purgantes drásticos). No obstante, existen algunos con promisoria actividad terapéutica como ser el *forskolin* presente en *Coleus forskohlii,* con propiedades antihipertensivas, al estimular la enzima adenilciclasa, con incremento de los niveles de AMPc, provocando así una disminución de la resistencia periférica.







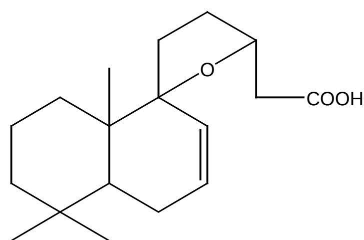
Otro diterpeno interesante es el *enkaurano* presente en *Rabdosia spp.,* o el *triodiólido* aislado de *Tripterygium wilfordii,* ambos con actividad citostática demostrada. También merece destacarse el *ácido grindélico,* diterpeno presente en las sumidades floridas de la *grindelia (Grindelia robusta),* de comprobada actividad expectorante, antitusiva y antiespasmódica; y la *marrubina,* lactona diterpénica presente en *Marrubium vulgare,* con actividad ansiolítica, amargo-orexígena y antiespasmódica.

Pero quien se ha llevado los laureles en este grupo es sin duda el diterpeno *taxol* procedente de la corteza de árboles conocidos como tejos *(Taxus brevifolia, Taxus baccata),* con marcada actividad antitumoral. Dado lo costoso de su obtención a partir de la corteza (por cada kg de corteza se obtenía tan solo 100 mg de taxol), hoy en día se obtiene por hemisíntesis a partir de un precursor situado en las acículas. La capacidad de estabilizar los microtúbulos e inhibir la despolimerización de la tubulina, genera una serie de microtúbulos desorganizados que le impide a las células tumorales multiplicarse correctamente (inhibe a las células en fase G_2 tardía y la fase M, sin incidir en la síntesis de ADN), induciendo así a la apoptosis celular.

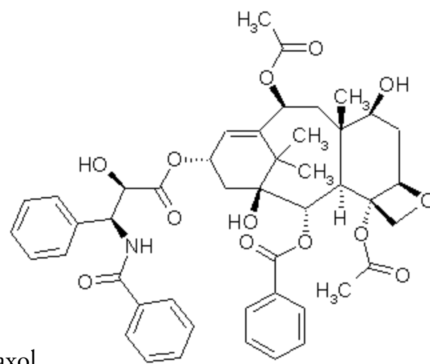


Taxus baccata

El taxol se emplea en tratamientos convencionales de cáncer de ovario y secundariamente en cánceres de mama y pulmón. Entre los efectos tóxicos destacan principalmente la neutropenia y leucopenia, disnea, hipotensión arterial, dolor de pecho, neuropatías periféricas, artralgias, rash cutáneo, náuseas, vómitos y alopecía.



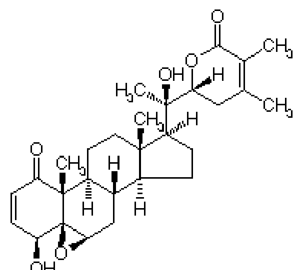
Ácido grindélico



Taxol

TRITERPENOS Y ESTEROIDES

Los triterpenos son compuestos con 30 átomos de carbono producidos por ciclación del escualeno. Estructuralmente son similares a los terpenos elementales. En tanto, los esteroides (por ejemplo los fitosteroles) son un tipo especial de terpenoide, con un esqueleto ciclopentano-perhidro-fenantreno. Entre los más conocidos destacan los *witanólidos,* principios sedantes de la especie adaptógena *Withania somnifera;* los *pregnanos* con actividad hipolipemiante presentes en la mirra *(Commiphora mukul),* la *genciatriculina* de *Gentiana favomaculata* con actividad hepatoprotectora; el *ácido plumérico* presente en *Plumeria acutifolia* con actividad antineoplásica o la acción antiinflamamtoria demostrada por las *papiriogeninas* de *Tetrapanax papyriferum.* Respecto a los fitoesteroles, han cobrado relevancia como agentes hipolipemiantes, hallándose en el aceite de soja, olivo y girasol, entre otros.



Witanólido D



Withania somnifera

RESINAS

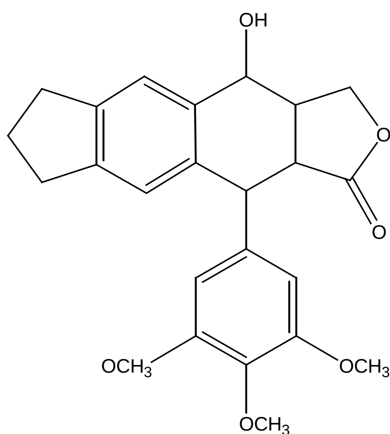
En general se trata de exudados vegetales de consistencia líquida viscosa, de naturaleza fisiológica y previamente formadas, cuya producción se incrementa en circunstancias de lesiones o incisiones que se hagan en el vegetal. Pueden estar solas, o mayormente combinadas con otras sustancias. Pueden generarse a partir de la combinación entre un aceite esencial y una resina (oleorresinas y bálsamos) o entre una goma y una resina (gomorresinas), o entre una resina y glúcidos (glucorresinas), localizándose en glándulas o canales secretores liberianos. En algunas su origen es de tipo patológico, formándose únicamente cuando la planta sufre una agresión o daño (por ejemplo, benjuí, bálsamo de Tolú).

Las familias botánicas que suelen albergarlas son las *Pináceas, Faváceas, Apiáceas* y *Burseráceas.* Las actividades demostradas por las resinas son variadas: *antibacteriana, expectorante, antiparasitaria, depurativa*, etc. Caracterizan por ser insolubles en agua, pero solubles en etanol, cloroformo y éter etílico. Dentro de las resinas con interés farmacológico destaca la *podofilina* presente en *Podophyllum peltatum* y *Podophyllum emodi,* con actividad laxante y antimitótica (inhibe la polimerización de la tubulina interrumpiendo la división celular en metafase).



Esta actividad antitumoral suele ser muy tóxica para el organismo, por lo que en laboratorio se ha logrado semisintetizar a partir de la podofilina dos compuestos muy empleados en oncología: *etopósido* y *tenopósido.* Estos actúan impidiendo la síntesis de ADN por bloqueo de la topoisomerasa II. Respecto a la podofilotoxina (lignano presente en la podofilina), se emplea en el abordaje de condilomas acuminados.

Otras resinas de importancia son la *trementina* que se obtiene de varias coníferas, por ejemplo del tronco de *Pinus pinaster,* con actividad rubefasciente, antiséptica y expectorante; los *bálsamos de Tolú* y *de Perú,* con actividad cicatrizante, expectorante y bactericida*;* la oleorresina de la *copaiba (Copaifera officinalis)* con actividad antiinflamatoria; la gomo-oleorresina de la *mirra (Commiphora mukul),* empleada en uso externo en afecciones orofaríngeas; la resina con terpenofenoles (cannabinoides) presentes en el *cáñamo indio* (*Cannabis sativa*) con propiedades alucinógenas; la oleorresina del rizoma del helecho macho *(Dryopteris filix-mas)* con actividad vermífuga, etc. También son muy empleadas como fijadoras en la industria de los perfumes: *incienso (Boswellia spp), benjuí (Styrax spp.),* etc. Respecto a la oleoresina de la *Boswelia serrata*, la misma ha demostrado propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, siendo empleada en casos de artritis reumatoidea y colitis ulcerosa.



Podofilotoxina



Árbol de copaiba



Resina de Boswellia



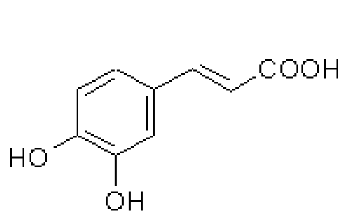
Resina de *Commiphora mukul*

CAROTENOIDES

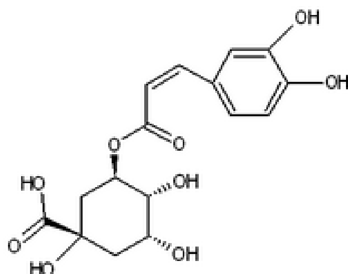
Se trata de compuestos tetraterpéncos (con 40 carbonos) con propiedades colorantes. La mayoría se emplea en alimentación para darles mayor coloración a huevos y carnes de aves. Tienen una amplia distribución en todo el reino vegetal, siendo importantes aquellos que se presentan como precursores de la vitamina A. Entre las especies que los contienen destacan los estigmas del *azafrán (Crocus sativus),* cápsulas del *achiote (Bixa orellana),* los del fruto de la cayena *(Capsicum spp.),* etc. Muchos de ellos figuran en los códigos alimentarios, como es el caso del *achiote* (E-160b) o el de la *cayena* (E-160c). Los carotenoides, debido a su reconocida actividad antioxidante, han demostrado experimentalmente actividad antitumoral, como es el caso de los carotenoides del azafrán (crocinas).

ACIDOS FENÓLICOS - LIGNANOS

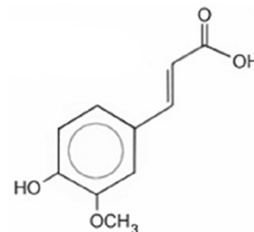
Los ***ácidos fenólicos*** son compuestos orgánicos que pueden proceder del *ácido benzoico (ácidos p-HO-benzoico, ácido protocatéquico, ácido siríngico, ácido anísico, ácido verátrico,* etc) o del *ácido cinámico (ácido p-cumárico, ácido o-cumárico, ácido caféico, ácido clorogénico, ácido ferrílico, ácido ferúlico, ácido sinápico, ácido rosmarínico, ácido metoxi-cinámico, etc).* Las *curcuminas (Curcuma domestica)* y *gingeroles (Zingiber officinale)* también derivan del *ácido cinámico,* presentando propiedades colorantes, aromatizantes, hepatoprotectoras (curcuminas) y coleréticas (curcuminas). Los lignanos destacan en líneas generales por poseer actividad antimicrobiana, especialmente frente a bacterias Gram (+), utilizándose como antisépticos y desinfectantes.
Se ha podido demostrar *in vitro* que el *ácido caféico* posee propiedades antisépticas, coleréticas, colagogas, gonadotrópicas y antitumorales; el *ácido ferúlico* presenta acción analgésica, antiespasmódica y antiagregante plaquetaria; y el *ácido clorogénico* efecto antifúngico, diurético, colerético y expectorante. Presentan una cualidad en común que es la de ser hepaprotectores.



ácido caféico



ácido clorogénico



ácido ferúlico

Por su parte los ***lignanos*** son polímeros aromáticos que forman parte de los tejidos de sostén de los vegetales y suelen estar asociados a la celulosa. Representan en muchas ocasiones, el 20-30 % de la madera seca. También pueden ubicarse en el resto de las partes aéreas de las plantas. Hasta la fecha ya se llevan identificados más de 300 lignanos en cerca de 70 familias botánicas *(Dicotiledóneas, Coníferas, Magnoliáceas, Piperáceas, Aristoloquiáceas, etc).* En muchos casos han servido de base para la preparación de la vainilla de síntesis, aunque con menores propiedades aromatizantes que la vainilla natural. Para mejorar su perfil farmacológico, muchos lignanos hoy en día han sido hemisintetizados.
De los lignanos conocidos podemos citar los derivados lignoídicos de los frutos de la *Schizandra sinensis* con propiedades hepatoprotectoras; la *podifilotoxina* de *Podophylum peltatum* con propiedades citostáticas y citotóxicas, en especial frente a condilomas de piel; los flavolignanos del *cardo mariano (Silybum marianum)* con actividad hepatoprotectora; lignanos y neolignanos de la *nuez moscada (Myristica fragrans*) con propiedades antiinflamatorias; la *sesamina,* un lignano presente en la fracción insaponificable del *sésamo* (*Sesamum indicum*) con poder potenciador insecticida de las piretrinas; etc. También las dietas ricas en fibras, por acción de las bacterias intestinales, pueden generar lignanos como ser el caso del *enterodial* y la *enterolactona* con propiedades protectoras frente a cánceres de colon.

RANUNCULÓSIDOS

El *ranunculósido* es un glucósido que se encuentra en unas pocas especies (por ejemplo *Anemona pulsatilla)* escindiéndose por hidrólisis en *ranunculina* y *glucosa.* Luego la *ranunculina* se transforma en una lactona no saturada: la *protoanemonina* la cual es muy inestable y por desecación se convierte finalmente en *ácido anemónico* que carece de acción terapéutica. Es por ello que estas plantas deben ser procesadas en fresco y extraídos sus principios mediante alcoholaturas. La savia aplicada sobre la piel es rubefaciente e ingerida es muy irritativa y picante. Carecen pues de interés medicinal, pero su vital importancia estriba en que son fuentes de humus para los suelos, equilibrando el pH de los mismos. Sólo son utilizadas en forma homeopática (es decir diluidas y dinamizadas): *pulsatilla, clematis, ranunculus, etc.*

OLIGOELEMENTOS

Las cenizas de una planta, luego de ser secada y quemada, presentan una serie de sustancias conocidos como minerales o sustancias inorgánicas. Estas son importantes en caso de ser consumidas por el hombre. Pueden representar hasta el 5% del peso de la planta desecada. Entre los minerales presentes en las plantas tenemos el *calcio* (muy rico en las hojas de la *coca)* importante en la mineralización ósea; el *silicio*, el cual es obtenido del suelo por la planta donde se encuentra como silicato y puede incorporarse en el ser humano tras decocción prolongada (presente en la *cola de caballo, ortiga* o *pulmonaria*). Su importancia radica en la capacidad de dar elasticidad a los tejidos conjuntivos de los pulmones y como fortificante de las faneras (pelos, uñas, etc).
El *yodo* se encuentra presente en especies marinas como el *fucus* y es importante como activador metabólico; el *potasio* se encuentra en gran cantidad de frutas y provoca un buen efecto diurético entre otras funciones. En cuanto al *sodio,* se presenta en cantidades ínfimas en los vegetales, salvo en algas marinas y plantas halófilas, donde se requerirá un mayor control en casos de hipertensión arterial con regímenes hiposódicos. En la mayoría de los casos se encuentran como sales disueltas (cloruros, nitratos, carbonatos, tartratos, citratos, fosfatos, etc), como sales cristalizadas (carbonato cálcico presente en drusas, rafidios, maclas, etc) o como combinación orgánica (fósforo en prótidos, azufre en heterósidos, manganeso en enzimas, cobalto en la vitamina B12, etc).

VITAMINAS

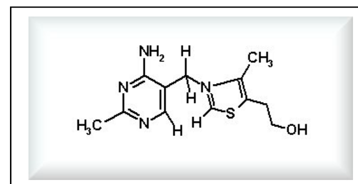
Se trata de sustancias presentes en cantidades ínfimas en los seres vivos, pero indispensables para conservar y llevar a cabo las funciones vitales (obtención de energía, desarrollo y crecimiento de los tejidos, protección contra enfermedades, etc). Los animales no pueden sintetizarlas, por lo que dependen del consumo de los vegetales frescos. Se clasifican en liposolubles (Vit. A, D, E y K) e hidrosolubles (Vit. B y C).

Vitamina A ó retinol: Se encuentra presente en el aceite de hígado de bacalao, yema de huevo y lácteos entre otros. En los vegetales se encuentra en forma de provitamina (como beta-caroteno), un pigmento antioxidante presente en prácticamente todo el reino vegetal: *cítricos, zanahorias, perejil, espinaca, rosa silvestre, tomate, banana, algas rosadas,* etc. Dentro del organismo, la provitamina A se escinde oxidativamente en intestino o hígado para así transformarse en retinol que es la forma activa. Asimismo, de la oxidación del retinol se forma ácido retinoico, que en su formas *trans* (tretinoína) o *cis* (isotretinoína) se indican en acné (por vía externa), debido a su capacidad descamativa.

La vitamina A es esencial para el desarrollo del tejido nervioso, huesos y dientes, protege el epitelio de las vías respiratorias y la piel, y es fundamental en el buen funcionamiento del riñón. El *zinc* colabora en mantener los niveles de vitamina A en el organismo para que sean suficientes, a través de su acción hepática. Su ausencia causa sequedad y descamación anormal de la piel, falta de adaptación a la oscuridad, fotofobia, ceguera nocturna, alteración de los ciclos menstruales y atrofia testicular. Sus necesidades diarias oscilan entre las 4.000 y 5.000 U.I para los adultos.
Se debe tener precaución durante el suministro en el embarazo no debiendo sobrepasarse las dosis de 2.664 U.I diarias. El exceso de vitamina A puede ocasionar hiperexcitabilidad nerviosa, astenia, náuseas, vómitos, descamación de piel, alopecía, edema de papila, hepatomegalia y prurito. En la actualidad se obtiene por síntesis o biológicamente.

Vitamina B: Se encuentra muy extendida, y caracteriza por ser una sustancia hidrosoluble no proteínica que contiene nitrógeno. Se subdividen en:

La ***B1*** ó ***tiamina*** se halla presente en el germen de trigo, lenteja, arvejas, semilla y pericarpio de cereales integrales, levadura de cerveza y en las leguminosas. También puede encontrarse en muy pequeñas cantidades en la *yerba mate (Ilex paraguariensis), té (Thea sinensis)* y *ginseng (Panax ginseng)*.

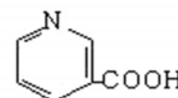


Contribuye a obtener energía de los alimentos promoviendo el metabolismo de los azúcares y ácidos grasos. Muy útil en trastornos del sistema nervioso y del corazón (contribuye en la transmisión de los impulsos). Entre los animales abunda en las carnes de cerdo, cordero, vaca y ave. Los requerimientos necesarios para un adulto son de 1 y 1,5 mg diarios. Su déficit produce beriberi, insuficiencia cardíaca y trastornos neurológicos.

La ***B2*** ó ***riboflavina*** se encuentra presente en los cereales de grano entero, germen de trigo, legumbres y levadura de cerveza. Otras fuentes son los lácteos, yema de huevo, hígado y riñón de ternera. Es integrante de la familia de las flavinas y como tal, está involucrada en el transporte de electrones durante el ciclo respiratorio, contribuyendo a promover la energía celular necesaria tras participar de esa manera en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Asimismo, es necesaria para la activación de la vitamina B6 y para la incorporación del yodo por parte de la tiroides. La ingesta diaria de un adulto debe ser de 1,3 a 1,7 mg. Su déficit (muy raro en el adulto) produce lesiones cutáneo-mucosas, disminución de la agudeza visual, descenso de los glóbulos rojos, etc. Se indicación más importante es el tratamiento de estomatitis (aftas bucales).

La ***B3*** ó ***niacina*** se encuentra en los cereales de grano entero, soja, levadura de cerveza, legumbres, paltas, choclos, arroz, maní, tomates, ciruelas, bananas, duraznos, etc. Otras fuentes no vegetales son: vísceras vacunas, vísceras de buey y pescado. Contribuye al buen funcionamiento del sistema nervioso, aporta energía al organismo y regula los niveles de colesterol. Esta vitamina puede ser sintetizada a partir del triptofano, cuando la tiamina, la piridoxina y la riboflavina actúan como coenzimas.

La Vit. B3 puede presentarse como **ácido nicotínico** el cual es imprescindible en la síntesis de dos compuestos que intervienen en la recepción o cesión de iones hidrógeno: NADH y NAD. Otra forma de presentarse es como **nicotinamida** la cual es imprescindible en la desaminación de los aminoácidos, en la síntesis de ácidos grasos y en la oxidación de los mismos. La ingesta diaria de un adulto oscilan entre 13 y 20 mg. Su carencia conduce a pelagra (dermatitis, diarrea, demencia). Sus indicaciones más importantes son alcoholismo y pelagra.



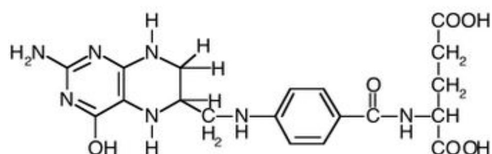
Ácido nicotínico

La ***B5*** ó ***ácido pantoténico*** abunda en la levadura de cerveza, arvejas, maní, arroz integral, semillas de girasol y sésamo, champignones, zanahoria, copos de avena y cereales germinados. Otras fuentes la constituyen la yema de huevo, jalea real, el hígado y riñón de ternera y buey. Pantoténico deriva del latín "*panthos"* que significa "*en todas partes*". Se trata de un derivado proveniente del aminoácido *beta alanina,* que a su vez es parte integrante de la Coenzima A. Interviene en el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y grasas (colesterol). Tiene un importante papel en la acción desintoxicante del organismo, sobretodo en la eliminación de medicamentos. Es utilizada por las glándulas suprarrenales en la producción de hormonas corticoesteroides La dosis recomendada en un adulto varía entre 4 y 7 mg diarios. Su déficit (muy difícil) provoca retardo del crecimiento, ardor de pies, alteraciones del sueño, astenia y poca resistencia a las infecciones.

La ***B6*** ó ***piridoxina*** abunda en muchas legumbres, cereales de grano entero, levadura de cerveza, banana, espinaca, semilla de girasol, nueces, judías, etc. Otras fuentes: carne de vaca y pescado. Interviene en la formación de glóbulos rojos, en la absorción de grasas y proteínas por parte del organismo y en el buen funcionamiento del sistema nervioso. En el metabolismo proteico la forma activa de la piridoxina (el piridoxal-5-fosfato ó P5P) interviene como cofactor en las reacciones de transaminación que son necesarias para la interconversión entre aminoácidos y en su síntesis a partir de los cetoácidos. Es por ello que las dietas

altas en proteínas exigen niveles altos de P5P. La vitamina B6 es imprescindible en la formación de ácido clorhídrico en el estómago y en la elaboración (junto al zinc) de hormonas, como la serotonina. También es requerida cuando el organismo transforma el triptofano en ácido nicotínico. Los requerimientos diarios son de 1,4 a 2 mg. Se utiliza para combatir el síndrome premenstrual y para disminuir los niveles de colesterol. Su ausencia (muy difícil) provoca dermatosis periorales, nasales y oculares, anemia, calambres y trastornos nerviosos (inquietud, convulsiones).

La ***B9*** ó ***ácido fólico*** se encuentra en hortalizas verdes, espinaca, brócoli, germen de trigo, levadura de cerveza y almendras. En las fuentes animales: hígado y riñones vacunos. Se halla formada por ácido glutámico, ácido paraaminobenzoico y otro grupo de sustancias orgánicas. Su presencia es imprescindible en la síntesis de eritrocitos y leucocitos. Participa como coenzima en el metabolismo de aminoácidos y nucleótidos. Su metabolismo está íntimamente ligado con el de la Vit.B_{12}.
Es sintetizado por las bacterias intestinales, y tiene mucho que ver en las mitosis celulares tanto de las plantas como en animales. Su déficit produce anemia megaloblástica, alteraciones gastrointestinales y neurológicas. Una de las consecuencias poco conocidas del déficit de ácido fólico son los defectos del cierre del tubo neural en los fetos que trae aparejado anencefalias o parálisis severas. Sólo en U.S.A nacen alrededor de 2500 niños con este defecto.
La dosis para una madre encinta es de 4 mg diarios hasta la semana 12 de embarazo y de 0,4 mg. diarios hasta el 9º mes, evitando así la aparición de este grave problema.

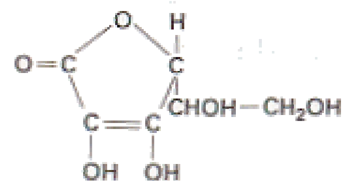


Ácido fólico

Los cocimientos vegetales hacen perder gran cantidad de ácido fólico a los mismos, por lo que se recomiendan ingerirlos frescos.

La ***B12*** ó ***cianocobalamina*** (llamada así por poseer cobalto en su estructura química) abunda en lácteos, carne, pescados, mantequilla y quesos fermentados. No existe prácticamente en el reino vegetal (se postula que la *consuelda* y el alga *espirulina* tendrían pequeñísimas cantidades), por lo que suele ser el motivo de discusión en los regímenes vegetarianos. Interviene en la formación de los glóbulos rojos, en la síntesis de A.D.N, estimula el apetito y tiene acción neurotrófica. Se utiliza en anemias, ciáticas, anorexia, etc. Los requerimientos diarios de un adulto varían entre 5 y 6 microgramos. No debe suministrarse a menores de 12 años ni a mujeres embarazadas o en lactancia, sin autorización médica. Su ausencia produce anemia megaloblástica (macrocítica), trastornos neurológicos, anorexia y diarrea.

Vitamina C ó ácido ascórbico: Se encuentra abundantemente en los cítricos, perejil, repollo, pimentón o ají, brócoli, tomates, kiwi, frutillas, escaramujo o cinorrodon del rosal, grosellas, etc. La activación de fermentos por los factores climáticos (la vitamina C es muy termolábil) puede hacerle perder sus propiedades. Esta vitamina contribuye a una mejor absorción del hierro y estimula la actividad inmunológica debido a su acción sobre los leucocitos, inmunoglobulinas y formación de anticuerpos. Interviene en la conversión de *prolina* en *hidroxiprolina* por lo que es fundamental en el mantenimiento del tejido colágeno de la piel.
También interviene en la formación de las hormonas corticosteroides de las glándulas suprarrenales. Participa en la regeneración tisular debido a su poder antioxidante. El cuerpo no fabrica la vitamina C por sí solo, ni tampoco la almacena. Por lo tanto, es importante incluir muchos alimentos que contengan esta vitamina en la dieta diaria.Su ausencia determina el escorbuto. La ingesta diaria oscila entre 45 y 60 mg, aunque el premio Nobel Linnus Pauling observó que pueden suministrarse megadosis (1 gr ó 10 gr) en caso de ser necesario sin observarse efectos colaterales. Los lactantes hasta seis meses requieren 30 mg. diarios y hasta el año de edad 35 mg. diarios.



Vitamina D: No se encuentra en su forma pura en los vegetales, salvo a través de sus provitaminas, como la D2 por ejemplo (en levaduras, semillas de *cacao*, *hongos*, etc) o D3 (aceite de palma). Esta última, también llamada

colecalciferol, es la única que se encuentra en los animales superiores, encontrándose en la piel de los humanos por activación solar del 7-deshidroxi-colecalciferol. Las provitaminas se encuentran también en los lácteos, hígado de atún, salmón y bacalao y se convierten en vitamina D a través de la acción solar. Participa en el desarrollo de dientes y huesos, en la asimilación del calcio y el fósforo, lo cual la hace indispensable en los trastornos de mineralización ósea. Los requerimientos diarios en los adultos oscilan entre 400 y 500 U.I. Su déficit ocasiona raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos, mientras que su exceso produce anorexia e hipercalcemia con peligro de litiasis renal. Las indicaciones de la vitamina D son osteomalacia, raquitismo e insuficiencias renal y hepática.

Vitamina E ó Tocoferol: Esta última denominación deriva del griego *thocos = llevar un niño adentro,* en alusión a su actividad protectora del embarazo. Se encuentra en el germen de *trigo*, *aceites vegetales (palma, soja, oliva)*, en la *lechuga*, *espinaca*, *ajo,* semilla de *girasol,* parte verde de los *berros,* y verduras de hoja.



Fuentes de Vitamina E

Tiene funciones antioxidantes (evita la peroxidación lipídica), lo que hace que sea recetada con este fin, junto al betacaroteno, la vitamina C y el selenio. Protege la pared de los capilares, mantiene la piel saludable, regula el uso de oxígeno por el organismo, mejora la función sexual y en combinación con la vitamina A, se prescribe en los casos de displasia mamaria.
Al evitar la oxidación de proteínas plasmáticas (en especial LDL) colabora en la prevención del desarrollo de placas de ateroma. Se recomiendan en el adulto 20 a 30 U.I diarias y su deficiencia produce pelagra, disminución de los reflejos, incoordinación muscular, trastornos retinianos (ceguera nocturna) y anemia hemolítica. Los pacientes hipertensos deben tener precaución con el consumo excesivo de esta vitamina.

Vitamina F: Integrante de los ácidos grasos esenciales, suele estar en combinación con la vitamina E. Se trata de ácidos grasos insaturados que el organismo no puede sintetizar, e intervienen en la síntesis de ácidos grasos de cadena carbonada mayor, fundamentales para el crecimiento orgánico. Conocidas como aceites Omega-6 se encuentran presentes en las semillas de *lino, chía (ácido alfa linolénico* u Omega-3*),* y semillas de *prímula* y *borraja (ácido gama-linolénico).* Otra fuente importante son los pescados (*ácidos alfa-linolénico*). Su carencia produce lesiones en la piel (acantosis, eczemas, dermatitis). Por este motivo se suelen indicar en psoriasis.

Vitamina K ó Fitomenadiona: Se obtiene de la *alfalfa,* hojas verdes de crucíferas, *espinaca,* aceite de *soja, zanahorias, patatas* y en pequeñas cantidades en los cereales y frutas. Otras fuentes no vegetales son las carnes. Es la única que el hombre puede sintetizar a través de su flora intestinal. Sus requerimientos diarios son de 50 a 140 microgramos diarios y su deficiencia causa hemorragias por alterar el mecanismo de la coagulación (interviene en la formación de protrombina y de diversos factores de la coagulación).

Vitaminoides: Dentro del grupo de *Vitaminoides* se encuentran sustancias que sin ser vitaminas, se comportan como tales: la ***Vit. B10 ó PABA*** (conocido como *ácido paraaminobenzoico* está presente en *cacahuates*, *germen* de *trigo*, *lechuga, papas,* resulta útil en la pigmentación capilar); la ***Vit B15*** ó ***ácido pangámico*** (presente en: *levadura de cerveza, salvados de arroz, cebada y centeno,* resulta útil en cuadros de anoxia celular*);*
la ***carnitina*** *(levadura de cerveza);* la ***Vit. B4 ó adenina*** *(arroz, levadura de cerveza); la* ***biotina ó Vit. B8*** (se encuentra por lo general formando compuestos en las plantas y es muy útil en el crecimiento normal, desarrollo de la piel, faneras, nervios y médula ósea. Se encuentra presente en la *lechuga, coliflor* y en la *levadura de cerveza*); y la ***colina*** *(germen de trigo, soja, centeno, maíz,* etc*),* la cual es uno de los componentes naturales de la *lecitina,* y participa junto al ***inositol*** en el metabolismo de las grasas.



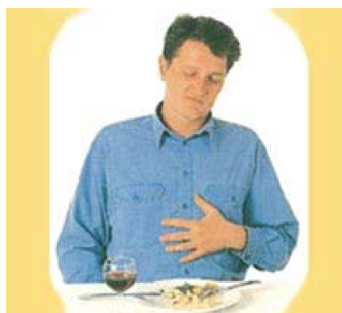
Levadura de cerveza

Referencias:

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Corpus Ed. Buenos Aires.
- Bentley K.(1995). Beta-phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. *Natural Prod Reports.* 12: 419-41.

- Bruneton J.: (1991). *Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia.* Edit. Acribia, Zaragoza.
- Bruneton J. (1993). *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales. Technique et Documentation.* Lavoisier, París.
- Carretero M. (1993). Fitoterapia: Plantas Medicinales*. Farmacia Profesional.* Pp. 26-31.
- Cerezo Alberto S. (1993). Hidrocoloides*. Ciencia e Investigación*. 45 (1): 6.
- Harborne J. (1988). *The Flavonoids.* Chapman & Hall Ltd. London.
- Hostettmann K.. Marston A. (1995). *Chemistry and pharmacology of natural products.* Cambridge University Press.
- Kuklinski C. (2000). *Farmacognosia.* Edit. Omega S. A.
- Lock de Ugaz O. (1994). Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. Pontificia Universidad Católica del Perú. Fondo Editorial. Lima, Perú.
- Marks J. (1994): *Seguridad de las Vitaminas.* Boletin Informativo. Lamberts Helathcare Ltd. Set / Oct.
- Moreau F. (1972). *Alcaloides y Plantas Alcaloideas.* Edit. Oikos-Tau, Barcelona.
- Oliveira F.; Akisue G. and Akisue M. (1998). *Farmacognosia.* Edit. Atheneu. Brasil.
- Oliveira Simoes C.; Schenkel E; Gosmann G; Palazzo de Mello J; Mentz L y Petrovick P. (2004). Farmacognosia. Da Planta ao Medicamento. UFRGS, Brasil.
- Paladini A. (1996). Cómo se descubre o inventa un medicamento*. Ciencia Hoy*. 6 (34): 32-43.
- Pathak D. and Pathak A. (1991). Flavonoids as medical agents- Recents advances*. Fitoterapia.* 62: 5.
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B. (1995). *Fitoterapia Aplicada.* MICOF, Valencia (España). 1ª Edición.
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V. (1997). *Farmacognosia e Biotecnologia.* Edit. Premier. Brasil.
- Robins D. (1993). *Pyrrolizidine alkaloids.* In: Methods in plant biochemistry. Vol. 8. Academic Press. London.
- Roeder E. (1995). Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie.* 50: 83-98.
- Sharapin N. (2000). *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterápicos.* CYTED. Colombia.
- Schauenberg P. y Paris F (1980). *Guía de las Plantas Medicinales.* IV Edición. Edit. Omega.
- Tramil VIII (2000). *Hacia una Farmacopea Caribeña.* Lionel Germosén-Robineau Ed. Enda-caribe.
- Trease G. and Evans W. (1991).*Tratado de Farmacognosia.* 13ª Edic. Edit. Interamericana.
- Villar del Fresno A. (Ed) (1999). *Farmacognosia General.* Edit. Síntesis. España.
- Wagner H. and Bladtg S. (1996). *Plant Drug Analysis.* Springer-Verlag. Berlín.

DISPEPSIAS



Definición

La *dispepsia* representa un desfasaje funcional de los órganos que intervienen en el proceso digestivo, por lo general acompañados de alteraciones del sistema neurovegetativo, en donde las secreciones se ponen en marcha antes que llegue el bolo alimenticio o bien se desencadenan en forma tardía.

Síntomas

Los síntomas características están dados por *meteorismo, pesadez, somnolencia post-prandial, acidez, eructos, regurgitaciones ácidas, dolores espasmódicos, etc.* De no diagnosticarse a tiempo o de no corregirse en tiempo y forma se corre el riesgo que evolucionen hacia procesos crónicos e incluso ulcerativos de la mucosa digestiva.

Tratamiento

El abordaje fitomedicamentoso tendrá en cuenta, luego de un diagnóstico exhaustivo y de las correcciones dietéticas, el aporte de drogas vegetales con actividad espasmolítica, carminativa, sedante y/o antiácida. Las especies medicinales a ser aplicadas contendrán principios activos como los que a continuación se detallan, los cuales podrán combinarse entre sí.

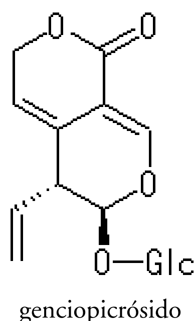
Especies amargas

Estas sustancias, administradas unos 30 minutos antes de las comidas, buscan producir un aumento de las secreciones salival, gástrica y biliar por vía refleja vagal, al actuar sobre receptores del sabor amargo sitos en las papilas gustativas de la parte posterior de la lengua. Son muy útiles por ejemplo en casos de inapetencia, digestión lenta y meteorismo, como así también en procesos no digestivos como debilidad, anemia, convalescencias, etc.
No deben suministrarse en presencia de hiperacidez o úlcera gastroduodenal en actividad. Las formas galénicas más usuales son las tinturas, vinos medicinales (base de numerosos aperitivos) y en menor medida las infusiones. De acuerdo a la estructura química de los compuestos involucrados se pueden clasificar de la siguiente manera:

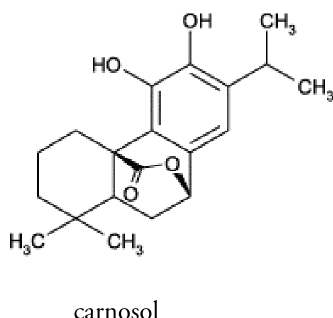
<u>Aceites esenciales (terpenoides):</u>

a) Monoterpenos: *amarogencina, foliamentina, genciomarina, genciopicrósido, harpagósido, mentiafolina, etc.*
b) Sesquiterpenos y Lactonas: *absintina (artemisina), artabina, artabsina, cinarina, cnicina, matricina.*
c) Diterpenos: *carnosol (picrosalvina), marrubina.*
d) Triterpenos: *condurangina, limonina.*

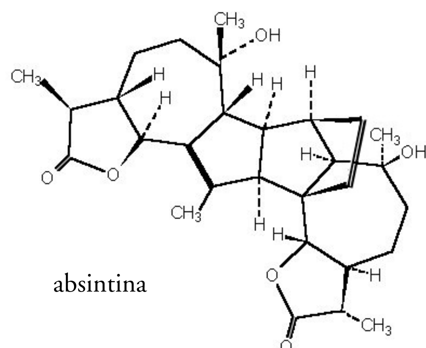
<u>Flavonoides</u>: *naringina, neohesperidina, hesperidina.*
<u>Alcaloides</u>: *brucina, estricnina, quinina.*
<u>Oligosacáridos:</u> *gencianosa, genciobiosa.*
<u>Otros:</u> *humulona, lupulona.*



genciopicrósido



carnosol



absintina

Los de origen terpénico tienen una función lactónica en su estructura química responsable del sabor amargo. La intensidad del sabor amargo de sus principios activos está determinado por el llamado *índice de amargor* que corresponde a la máxima dilución del producto a la cual se puede detectar aún el sabor amargo. En el caso de la raíz y rizoma de *genciana,* el índice de amargor fluctúa entre 10.000 y 30.000.
Entre las principales especies amargas destacan:

Artemisia absinthium (ajenjo): Se emplea la sumidad florida y la hoja. Entre sus principios activos amargos (destacan: *absintina, artabsina* y el aceite esencial.
Centaurium erythraea (centaura): Se emplea la parte aérea. Los principios activos son del tipo amargos puros: *genciopicrósido, amarogentina.*
Cinchona spp (quina): Se emplea la corteza. Destacan sus componentes amargos de tipo astringente: *quinina, taninos* y *quinovósidos.*
Citrus aurantium (naranja amarga): Se emplea la corteza. Contiene principios aromáticos tales como *neohesperidina y naringina.*
Gentiana lutea (genciana): Se emplea la raíz y rizoma. Destacan los componentes amargos puros: *genciopicrósido* y *amarogentina.*
Humulus lupulus (lúpulo): Se emplean los estróbilos. Contiene principios amargos aromáticos: *humulona, lupulona* y el aceite esencial.
Marsdenia condurango (condurango): Se emplea la corteza. Contiene principios amargos de tipo astringentes: *condurangina y taninos.*


ajenjo


genciana


condurango


lúpulo

Especies antiflatulentas (Carminativas)

La función de estas especies es la de eliminar el exceso de gases provenientes del tracto digestivo, ya sea de origen gástrico (dispepsias, úlceras, gastritis, aerofagia) o intestinales (fermentación excesiva, colitis, obstrucción intestinal, etc). Sus principios activos por lo general son *aceites esenciales* y en menor medida *flavonoides*, que cumplen una función espasmolítica sobre el músculo liso gastrointestinal y de vías biliares, colaborando a la vez con una correcta motilidad y secreción gástrica.

Los aceites esenciales también cumplen una acción antiséptica que colabora a combatir los procesos fermentativos. Para favorecer su acción suelen combinarse con drogas amargas, espasmolíticas, picantes (jenjibre) y sedantes (valeriana, tilo, pasionaria). Conviene suministrarlas durante o después de las comidas. Entre las principales especies carminativas destacan:

Achillea millefolium (milenrama): Se emplean las sumidades floridas.
Angelica archangelica (angélica): Se emplea la raíz.
Carum carvi (alcaravea): Se emplean los frutos.
Chenopodium ambrosoides (paico): Se emplean las partes aéreas (aceite esencial).
Coriandrum sativum (coriandro): Se emplea el fruto (rico en linalol).
Foeniculum vulgare (hinojo): Se emplean los frutos (trans-anetol).
Illicium verum (anís estrellado): Se emplea el fruto (trans-anetol).
Lippia citriodora (hierba luisa): Se emplean las hojas (neral, geranial).
Matricaria recutita (manzanilla): Úsase el capítulo floral (azulenos, flavonoides).
Melissa officinalis (melisa): Se emplean las hojas (neral, geranial, citronelal).
Mentha x piperita (menta): Se usan hojas y sumidades (ricas en mentol).
Pimpinella anisum (anís verde): Se emplea el fruto (rico en trans-anetol).
Syzygium aromaticum (clavo de olor): Se emplea el botón floral (eugenol).
Zingiber officinale (jenjibre): Se emplea el rizoma (gingerol, zingiribeno, sogaol).


menta


melisa


clavo de olor


jengibre

Especies con enzimas digestivas

Se trata de especies que contienen entre sus principios activos *proteasas,* las cuales son fundamentales en casos de déficit de jugo gástrico. Destacan fundamentalmente la *papaína* (proveniente del látex de los frutos inmaduros de *Carica papaya)* y la *bromelaína* (proveniente de los frutos inmaduros y tallos del *Ananas comosus,* (*ananá* o *piña).* En los tallos del *ananá* también se han aislado *tiol-proteínas* conformadas por *pectasas* e *invertasas* con efectos digestivos.
La *bromelaína* y la *papaína* son enzimas que favorecen la degradación de péptidos de manera comparable con la *pepsina,* a la vez que proporcionan una interesante actividad antiinflamatoria. No obstante, en el caso del *ananá,* los jugos comerciales carecen de la actividad proteolítica al provenir de frutos maduros.









Fórmulas Útiles

INFUSIÓN CARMINATIVA *

Valeriana officinalis (raíz)....................... 25 g
Alcaravea (fruto)................................... 25 g
Mentha piperita (hojas)........................... 25 g
Manzanilla (sumidad florida)................. 25 g

Dosis: 2 cucharaditas de té por taza. Tomar 1 taza después del almuerzo y cena

TISANA DIGESTIVA **

Minthostachys mollis...............................30 g
Satureja parvifolia................................. 30 g
Mentha x piperita................................... 10 g
Foeniculum vulgare................................ 10 g
Coriandrum sativum...............................10 g
Matricaria chamomilla............................10 g

Dosis: 1 taza después de cada comida

INFUSIÓN TÓNICA-AMARGA-OREXÍGENA *

Genciana (raíz)..................................... 20 g
Naranja amarga (corteza)...................... 20 g
Centaura menor (sumidad florida)......... 20 g
Ajenjo (sumidad florida)........................ 25 g
Canela de Ceylán.................................. 10 g

Dosis: 1 cuch. sopera por taza. Tapar. Dejar 10 minutos. Colar. Tomar ½ hora antes de comer.

CÁPSULAS CARMINATIVAS *

Extracto Seco de *Coriandro*........... 100 mg
Extracto Seco de *Badiana*............. 75 mg
Extracto Seco de *Hinojo*............... 75 mg

Para una cápsula nº 100

Dosis: 3 cápsulas diarias, después de las comidas.

Fórmulas pertenecientes a:

* Standardzulanssugen (Ministerio de Sanidad de Alemania).
** Fórmula del producto comercial Cachamai Digestivo (Lab. Cachamai, Argentina).
*** Fórmula de la AAF (Asociación Argentina de Fitomedicina).

GASTRITIS - ÚLCERAS

Entre las patologías más frecuentes del aparato digestivo figuran las gastritis (agudas y crónicas), úlceras gastroduodenales y las hernias hiatales. En todas ellas juega como elemento preponderante un disbalance entre la producción de las secreciones digestivas y los elementos que colaboran en la formación de la barrera defensiva.
Definimos como ***úlcera péptica*** a la ruptura del balance establecido entre los elementos secretorios y las barreras defensivas del estómago. De esta manera la mucosa desprotegida comienza a sufrir un proceso de inflamación ***(gastritis)*** y posteriormente de autodigestión, que en diferentes etapas puede evolucionar hacia la necrosis, hemorragia y perforación. Sin depender tanto de la localización (gástricas o duodenales), las úlceras requerirán un abordaje rápido y con un esquema terapéutico similar.

Tratamiento de las Patologías de Estómago: El abordaje terapéutico en casos de gastritis y úlceras actuará tratando de fortalecer el sistema de defensas y disminuir la secreción ácido-péptica. Sin embargo, en los últimos años, se ha descubierto un elemento microbiano responsable en muchos casos de la alta frecuencia de recidivas de los procesos ulcerosos, y que hace que la erradicación del mismo con antibioticoterapia específica sea parte integral del esquema terapéutico.

Nos estamos refiriendo al *Helicobacter pylori,* una bacteria que también se ha involucrado con la aparición de cáncer de estómago. Por supuesto, tampoco habrá de omitirse la corrección de los factores nutricionales agresivos (frituras, excesos de hidratos y grasas), emocionales (sobretodo estrés y cuadros depresivos) y adicciones (alcohol, café, tabaco, etc).

Regaliz *(Glycyrrhiza glabra)*



Se trata de una especie oriunda de Europa. De ella se emplea la raíz, en la cual se ha identificado entre otros, el saponósido triterpénico glicirricina, con propiedades edulcorantes (el poder edulcorante de la glicirricina es 50 veces superior al de la sacarosa), inmunomoduladoras, inmunoestimulantes y antiinflamatorias (potencia la actividad de los corticoides). Sin embargo, en el mecanismo de acción intervendrían también otros compuestos, como ser los flavonoides. La actividad antiulcerogénica de la *raíz de regaliz* ha sido demostrado a través de diversos ensayos, tanto en animales (modelos de úlceras gástricas inducidas por aspirina o estrés por frío) y en humanos. Entre los hechos destacados de la actividad del regaliz cuentan:

- Los *flavonoides* estimulan la secreción mucosa gástrica e inhiben la producción de pepsinógeno. Dicha actividad no tendría relación con las prostaglandinas.
- El *extracto metanólico* ha demostrado reducir la producción de secretina, colaborando así con el descenso de la acidez gástrica.
- El *liquiritósido* ha demostrado poseer efecto antiespasmódico y carminativo.

Los ensayos clínicos efectuados en pacientes con extractos desglicirrinizados de regaliz *versus* placebo han demostrado un 78% de eficacia (reducción de úlceras comprobables por endoscopía), de los cuales el 44% tuvo una restitución *ad integrum*. En cuanto a los estudios *versus* cimetidina*,* el efecto antiácido en lesiones ulcerosas duodenales fue similar, pero significativamente mayor en lesiones ulcerosas gástricas. En dosis de 760 mg, 3 veces al día, demostró una menor tasa de recidiva que dicha droga y menores efectos adversos. Para evitar los fenómenos de pseudoaldosteronismo que puede ocasionar el empleo del *regaliz,* se ha removido de las formulaciones comerciales el *ácido glicirretínico.* De esta manera se obtiene el conocido *licorice desglicirrinizado*.

El *licorice* no debe ser administrado en pacientes con hipertensión arterial, hiperestrogenismo (actividad estrogénica del *-sitosterol* y del *estigmasterol),* diabetes tipo II (por su alto contenido en glúcidos y por la trasformación en glucosa de varios de sus compuestos mayoritarios), presencia de glaucoma, embarazo y lactancia. Terapéuticamente se debe emplear en forma contínua durante un máximo de un mes y luego hacer una pausa de quince días para volver a iniciar un nuevo ciclo.

Dosis media diaria: 5-15 g de la droga (equivalente a 200-800 mg de glicirricina). En forma de extracto seco (10:1) se recomienda a razón de 0,5-1 g diario. La decocción de la raíz se prepara al 4-5% (40-50 g/litro), hervir 3-5 minutos y tomar 2-3 tazas diarias.

Cayena – Cápsico *(Capsicum annum)*



El fruto de esta especie conocida con los nombres de *ají, pimiento, chile, paprika, etc,* también fue preconizada por sus efectos antiulcerogénicos. Según investigaciones sobre animales realizadas en la Universidad de Kyoto (Japón), se descubrió que su principal principio activo, la *capsaicina,* protege de los daños producidos por el alcohol y la aspirina en la mucosa gástrica, a la vez que incrementa la producción de mucus.

En ensayos en humanos *versus* placebo y corroborados por endoscopía, la administración oral de 20 g de *cápsico* junto a 200 ml de agua, reducen significativamente al cabo de pocos días, el riesgo de producción de lesiones en la mucosa gástrica.

Dosis: El polvo encapsulado de cápsico se dosifica a razón de 45 mg diarios (15 mg cada cápsula) en casos de gastritis o úlceras. La oleorresina por vía oral a razón de 1,2-1,8 mg/día.

No obstante, en uso prolongado o con altas dosis se pudo observar un incremento lento y paulatino de la secreción ácida de estómago, con lesión progresiva de las células epiteliales. Por ello debe administrarse por cortos períodos de tiempo (no más de un mes) y pausas de dos semanas antes de una nueva toma. Su empleo puede interferir con tratamientos en base a drogas IMAO, vitamina A o con drogas antihipertensivas (por incremento de la secreción catecolaminérgica).

Congorosa *(Maytenus ilicifolia)*



Se trata de un arbusto siempreverde de hasta 5 metros de altura perteneciente a la familia de las *Celastráceas.* Es oriunda del sur de Brasil (especialmente en los bosques de Mato Grosso do Sul, San Pablo y Rio Grande do Sul), Paraguay, Bolivia, Uruguay y Argentina (región chaqueña, mesopotámica, provincias de La Pampa, Córdoba y nordeste de Buenos Aires). Crece en zonas de clima subtropical templado, en suelos arcillosos y bien drenados, con alto contenido en materia orgánica (mayor de 2%), hasta los 1.200 metros s.n.m. Gran parte de los estudios realizados con *M. ilicifolia* fueron realizados en Brasil. Se destaca de esta especie principalmente sus cualidades antiulcerogénicas ensayadas en animales y humanos.

En la Escuela Paulista de Medicina (Brasil) se evaluó el efecto antiulcerogénico de las infusiones y extractos hexánicos de *Maytenus ilicifolia* y *Maytenus aquifolium,* administradas por vía oral e intraperitoneal, en ratas con úlceras gástricas inducidas por *indometacina* y situaciones de estrés físico, tomando como referencia las drogas convencionales *ranitidina* y *cimetidina.* El resultado arrojó un efecto antiulcerogénico muy importante en ambos casos, similar a *cimetidina,* acompañado de un incremento en el volumen y pH (menor acidez) del jugo gástrico. Estos resultados también fueron observados con extractos de *Maytenus ilicifolia* administrados intraperitonealmente a ratas con úlceras gástricas inducidas por inmovilización en frío, con un siginificativo efecto reparador ($p<0,05$) respecto al grupo control.

Del estudio de las fracciones hexánicas de las hojas, se pudo determinar que los compuestos responsables del 50% de la actividad antiulcerogénica eran los triterpenos *friedelina* y *friedelan-3-ol.* El resto de la acción correspondería a los *taninos condensados* pertenecientes al grupo de las *catequinas: 4-0-metilepigalocatequina* y su epímero *4'-0-metil-entgalocatequina* los cuales fueron aislados del extracto acuoso. Dentro del mecanismo de acción propuesto para la actividad antiulcerogénica, se ha señalado una acción inhibitoria de la bomba de protones, etapa final común de las vías reguladoras de la secreción ácida gástrica.

Recientemente se han aislado de las infusiones de *congorosa* flavonoides tetrasacáridos que también han demostrado en animales actividad antiulcerogénica. Sin embargo, la administración de un extracto con la mezcla de *friedelina* y *friedelan-3-ol* únicamente, no redujo en ratas las lesiones ulcerativas gástricas inducidas por *indometacina*, lo cual explica que quizás exista un efecto sinergizante entre todos los componentes señalados.

De acuerdo con estas experiencias, se realizó a lo largo de 28 días, un ensayo clínico sobre 23 pacientes con diagnóstico de dispepsia alta no ulcerativa, en donde el cuadro de acidez y dolor gastrítico eran los predominantes. Trece de los pacientes recibieron cápsulas de 200 mg de un extracto liofilizado de infusión de *congorosa,* a razón de una unidad diaria. Los diez pacientes restantes recibieron cápsulas con placebo. El grupo que recibió el preparado activo evidenció mejorías sustanciales respecto al grupo placebo, no informando sobre efectos adversos o colaterales. Cuando este mismo esquema fue ensayado en 20 pacientes con diagnóstico firme de úlcera péptica, en una prueba a doble ciego, los resultados frente al grupo placebo no fueron considerados como significativos. Los investigadores sugieren ante cuadros ulcerogénicos ajustar la dosis, los días de ensayo y aumentar el número de pacientes a efectos de poder extraer resultados más concluyentes.

Estudios *in vitro* han demostrado actividad inhibidora de la bomba de protones por parte de extractos de congorosa, a la vez que se ha demostrado una importante actividad inhibitoria sobre varias cepas antibiótico-resistentes del *Helicobacter pylori.* La Asociación Argentina de Fitomedicina junto al gobierno provincial de

Misiones han incorporado a esta especie dentro dentro de los planes de Atención Primaria de la Salud, bajo la forma de cápsulas elaboradas con extractos secos estandarizados. El producto cuenta con autorización de la ANMAT, y recientemente ha sido incorporada a la nueva edición de la Farmacopea Brasilera.

Dosis:

Infusión: 20-30 g/l- Tomar 3 tazas diarias.
Tintura: Relación 1:5, se administran 10-30 ml diarios.
Polvo desecado: 400-500 mg, 1-2 veces al día.

Otros Nutrientes

Varios estudios indican los beneficios de la actividad de los antioxidantes clásicos (*vitamina C, -caroteno, vitamina E* y *zinc* entre otros) en patologías ulcerosas. Debe recordarse que gran cantidad de vegetales los contienen. También se ha documentado la utilidad del **jugo fresco de repollo** o coles en lesiones ulcerosas, las que actuarían por medio de un ácido aminado próximo a la *metionina*. Otro zumo útil es el de la **papa fresca** por su riqueza en almidones y el poder tamponador de sus sales.

Fórmulas Útiles

FÓRMULA PARA ÚLCERAS-GASTRITIS *

Polvo de Raíz de *Regaliz*
Polvo de Raíz de *Congorosa*
aa 0,25 g
Dosis: 2 cápsulas antes de cada comida principal.

FÓRMULA PARA ÚLCERAS-GASTRITIS**

Extracto Seco de Menta...... 150 mg
Extracto Seco de *Regaliz*.... 75 mg
Extr. Seco de *Manzanilla*... 75 mg
Extr. Seco de *Pasionaria*..... 75 mg
Dosis: 1 cáps. después de c/comida

Referencias de Formulación:

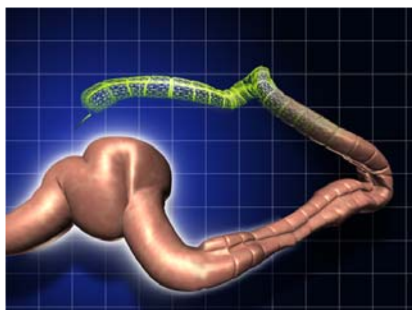
* Fórmula de la AAF (Asociación Argentina de Fitomedicina).
** Fórmula del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia (España).

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Buenos Aires.
- Bortolotti M., Coccia G., Grossi G., Miglioli M. (2002).The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 16 (6):1075-82
- Carvalho E, Martins A, Bassani V, González Ortega G, Gutierres S, Petrovick P (1997) Anti-ulcer activity of dried extracts from *Maytenus ilicifolia* in rats. WOCMAP IIº. Abstract P-339. Mendoza, Argentina. 10-15 de Noviembre de 1997.
- Ferreira P, De Oliveira C, De Oliveira A, Lopes M, Alzamora F, Vieira M (2004) A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. *Planta*. March Nº 10.
- Graham D.; Anderson S. and Lang T. (2000). Garlic or jalapeno peppers for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol*. 95 (3): 820-1
- Jorge R, Leite J, Oliveira A, Tagliati C (2004) Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia J. Ethnopharmacol*. 94: 93–100.
- Kang J.; Yeoh K.; Chia H. *et al.* (1995).¿Chili: protective factor against peptic ulcer?. *Digest. Dis. Sci*. 40 (3): 576-9
- Kumar N.; Vij J.; Sarin S. et al. (1984).¿Do chiles influence healing of duodenal ulcer?. *British Medical J.* 288: 1803-4

- Martins A, Bassani V, González Ortega G, Gutierres S, Petrovick P (2003). Anti-ulcer activity of dried extracts from *Maytenus ilicifolia* in rats. *Acta Farm. Bonaerense* 22: 29-34.
- Oliveira Souza M. et al. (1991). Antiulcerogenic activities of two species of *Maytenus* in laboratory animals. *J. Ethnopharmacol.* 34: 21-27.
- Peris J., Stubing G y Vanaclocha B. (1995). *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micoff. Valencia, España.
- Russel R. *et al*.: (1984). Studies on the protective effect of deglycyrrhinised liquorice against (ASA) and ASA plus bile acid-induce gastric mucosal damage, and ASA absorption in rats. *Scandin J. Gastroenterol.* 92 (Suppl.): 97.
- San Lin R. (1994). *Phytochemicals and antioxidants.* In *Functional Foods.* Pp. 393-449. Chapman & Hall, Publisher New York, USA.
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. (2004). *Fitoterapia: Vademécum de Prescripción*. Masson, España.
- Vasudevan K.; Vembar S.; Veeraraghavan K. and Haranath P. (2000). Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J. Gastroenterol.* 19 (2): 53-6.

CONSTIPACIÓN Ó ESTREÑIMIENTO



Definición

Se denomina estreñimiento habitual o constipación a una alteración funcional del tránsito intestinal, con localización preferencial en el intestino grueso, debido a una deficiencia en la intensidad de los movimientos peristálticos, que resultan en un retardo en la evacuación de las heces. Esto debe distinguirse de los retrasos que ocurren en el intestino delgado, en donde hablaremos de *obstrucción* en vez de constipación. Normalmente la evacuación de un alimento se realiza en alrededor de 30 o 40 horas a partir de su ingreso. Cuando se supera esa medida horaria, se habla de retardo evacuatorio.

Hablamos de constipación franca cuando se han contabilizado tres días consecutivos sin evacuaciones, o de solo tres evacuaciones en una semana.

Las células musculares lisas son las causantes de la actividad contráctil del tubo digestivo. Estas contracciones pueden ser de corta duración, más o menos rítmicas *(fásicas)*, o de larga duración *(tónicas)*. Tanto en el estómago proximal, como en la vesícula biliar y en los esfínteres, predominan las contracciones tónicas. En cambio en el estómago distal y en el intestino delgado predominan las contracciones fásicas. Ambas están en relación con las cargas eléctricas que tienen las células musculares lisas encargadas de la actividad contráctil, todo lo cual es controlado por las neuronas del sistema nervioso entérico encargadas de coordinar las contracciones y relajaciones de los músculos circulares y longitudinales. Por su parte, la secreción de CCK (colecistoquinina), hormona que hace contraer la vesícula, haciendo ingresar más bilis y sales biliares a intestino, que estimulan el peristaltismo.

Causas

Entre las causales de constipación podemos señalar:

Sedentarismo **Hipotonía colónica** **Freno voluntario del deseo evacuatorio** **Déficit de vitamina B1** **Déficit de potasio** **Abuso de laxantes** **Hemorroides** **Colon irritable** **Viajes** **Determinados oficios**	**Abuso de ciertas drogas (nicotina, anfetaminas)** **Déficit de fibra dietaria** **Déficit de líquidos** **Hipertonía parasimpática** **Hipotonía simpática** **Enfermedad diverticular** **Tumores colónicos** **Sdre. depresivo** **Embarazo** **Ancianos**

Medidas a tomar

Los alimentos ricos en sustancias fibrosas (*salvado de trigo, granos enteros)* son capaces de absorber mucho líquido y sales biliares, actuando como estímulo mecánico ya que provocan aumentando en el peristaltismo intestinal. Por otra parte requieren menos tiempo para ser evacuados y a la vez, aumentan el volumen de las heces. También ofician como estimulante químico al generar compuestos ácidos orgánicos (succínico y láctico) debido al ataque bacteriano que soportan. Estos ácidos provocan una excitación neuromuscular que favorece el peristaltismo.
Se conoce con el nombre de ***fibra*** a la porción del vegetal que no es absorbida en el intestino delgado. Químicamente está representada por *celulosa, hemicelulosa, lignina, pectina, y otros polisacáridos.* Se aconseja en el estreñimiento agregar productos o pan de salvado (afrecho) en orden de los 15-30 gr (máximo 60 gr/día). El excesivo suministro de fibra puede producir flatulencia, meteorismo e incluso diarrea, disminución en la absorción de algunos nutrientes, balance negativo para el hierro, calcio, zinc y magnesio (debido a la función de ligar cationes), excesiva secreción de grasas por heces (esteatorrea) y consecutivamente, déficit de vitaminas liposolubles.

Aumentar el volumen alimenticio y la cantidad de líquidos. En el caso de ingestión de leche (contiene *lactosa,* un disacárido que se aboserbe lentamente en la porción distal del íleon), la misma es atacada por las bacterias intestinales, produciendo *ácido láctico,* el cual estimula el peristaltismo y aumenta las secreciones. Del mismo modo son absorbidos lentamente los *aceites,* los que en la porción distal del intestino favorecen el peristaltismo.

Aumentar los estímulos térmicos (líquidos fríos en ayunas tales como los *cítricos*) y paralelamente procurar generar un ritmo horario evacuatorio (sentarse en el inodoro por la mañana al levantarse, aún sin sentir deseos de evacuar).

Repetir los estímulos fraccionando la dieta. Da mejores resultados distribuir fraccionadamente el volumen total de lo que se va a ingerir que ingerirlo todo de golpe. Así se facilita la respuesta motora del intestino. Un correcto masticado del alimento es otro elemento fundamental.

Aumentar la cantidad de ácidos orgánicos en la dieta, como ser los contenidos en las *frutas,* los cuales son excitantes de la musculatura intestinal, y aparte, suministran el ión *potasio*, necesario para que la musculatura del intestino reaccione frente al estímulo motor (se eleva así la excitabilidad del parasimpático). Por ejemplo las ciruelas contienen el principio activo *ácido di-hidroxifenil-isatín,* el cual ejerce un efecto contráctil especialmente en el intestino delgado. También ayudan en esa finalidad, aunque en mucha menor cuantía, los vinos blancos, los vinos espumantes y el vinagre.

Abordaje Fitoterápico

En casos donde no funcionen las medidas higiénico-dietéticas señaladas se podrá emplear algún laxante. Se define como laxante a aquel medicamento que produce un aumento del ritmo intestinal, generando una mayor frecuencia de deposiciones. Los laxantes pueden tener dos mecanismos de acción:

Por sus propiedades hidrófilas u osmóticas pueden causar retención de líquido en el contenido colónico, aumentando así el volumen y reblandeciendo la materia fecal lo cual conlleva a facilitar el tránsito. Quienes ejerzan esta actividad se denominan laxantes de volumen u osmóticos.
Pueden generar un estímulo directo sobre la contractilidad de las fibras musculares del colon. Quienes ejercen esta actividad se denomina laxantes de contacto.

Clasificación de los Laxantes

Laxantes de Volumen: Entre las especies más importantes de este grupo destacan: *Plantago ovata (ispagul), Plantago psyllium (psyllium o zaragatona), Linum ussitatisimum (lino), Malva sylvestris (malva), Althaea officinalis (malvavisco), etc.* Se trata de especies ricas en mucílagos, siendo quizás los *plantagos* los más empleados por la industria farmacéutica.

El *ispagul* contiene entre 10-30% de mucílagos (en las semillas) y la *zaragatona* 12-15% (también en las semillas). En tanto la *malva* presenta en sus flores y hojas un 15-20% de mucílago y el *malvavisco* (5-30%). Como laxante el *ispagul* como la *zaragatona* se recomiendan a razón de 7-30 gr (semillas) al día (siempre acompañado de abundante líquido). Niños de 6-12 años se prescribe la mitad de la dosis.
Las semillas de *Linum usitatissimum (lino, linaza)* contienen abundante mucílago (10%) que le confiere la actividad laxante mecánica y coadyuvante en reducir los lípidos en sangre. Presenta *ácido cianhídrico* aunque en escasa cantidad como para considerarlo tóxico. El *lino* se prescribe a razón de 1-3 cucharadas soperas diarias de las semillas, sin masticar, con abundante líquido. En forma de infusión se dosifica a razón de 1 cucharada sopera por taza. Hervir tres minutos. Colar y tomar. La decocción de las semillas en uso externo es útil en casos de eczemas, absesos, forunculos debido a las propiedades de sus aceites esenciales.



Plantago ovata (ispagul)



Plantago psyllium



Linum usitatissimum

Laxantes de Contacto: Destacan en este grupo las especies *Rhamnus frangula (frángula), Cassia angustifolia (sen), Rhamnus purshiana (cáscara sagrada), Aloe vera (aloe), Ricinus communis (ricino), Rheum palmatum (ruibarbo), etc.* A excepción del ricino, estas especies contienen antraquinonas, las cuales intervienen en el flujo intestinal de electrolitos y agua, generando una mayor permeabilidad de la mucosa intestinal y un gradiente retrógrado de pasaje a través de la misma, de agua y electrolitos hacia la luz.
Las *antraquinonas* presentes en algunos vegetales provocan un aumento coordinado de la frecuencia de movimientos periódicos de masa y una disminución de la absorción de agua y electrolitos. Al tratarse de *heterósidos* (aglicona + azucar reductor), llegan inactivos al intestino, pero allí las bacterias intestinales liberan las agliconas, produciendo una irritación de las terminales nerviosas de la pared intestinal que promueven aumento del peristaltismo, y una secreción de agua a la luz.
Los abusos con estos compuestos generan una pigmentación oscura en la mucosa intestinal, denominada *melanosis coli,* la cual es reversible entre 4 y 12 meses de suspendida la medicación. No se ha observado su pasaje a la leche materna ni se ha constatado fehacientemente sus posibilidades de generar cáncer de colon.

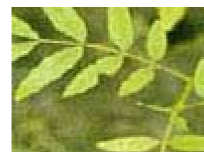
Aceite de Ricino: Elaborado a partir de las semillas de *Ricinus communis* y empleado desde la época de los egipcios. Su principal componente activo es el *ácido ricinoleico* el cual impediría la absorción de agua y electrolitos y promovería una mayor excitación motora intestinal. Otros principios activos hallados en la especie son: *ricinina (alcaloide)* y *ricina* (uno de los principales tóxicos vegetales, con propiedades aglutinantes de hematíes, aunque extremadamente termosensible).
Hoy es poco utilizado, pero cuando se administre se dosifica así: en forma de aceite y para lograr un efecto laxante suave, 5 ml en ayunas. Si se desea un efecto rápido y drástico: 15-60 ml. Así se obtendrá una o dos evacuaciones semilíquidas al cabo de 2 a 6 horas. Niños mayores de 2 años: 5 a 15 ml.



Cáscara Sagrada: Se obtiene de la corteza del árbol *Rhamnus purshiana,* habiendo sido empleado como catártico por los indios pieles rojas de California. El extracto líquido es más seguro que las tabletas o cápsulas, sin embargo estas últimas son las que comercialmente mayor difusioón tienen.
Presenta compuestos antraquinónicos en un 6-9%. En forma libre tenemos el *crisofanol, emodol* y *emodina antrona.* Entre los compuestos *C-Heterósidos* figuran glicósidos de la *aloína* (denominados *cascarósidos A y B);* y glicósidos de la *crisaloína* (*cascarósidos C y D).* Se recomienda no utilizar la corteza de la planta fresca ya que contiene *ramnotoxina,* una sustancia tóxica que puede provocar vómitos. La *cáscara sagrada* presenta efectos más fuertes que la *corteza de frángula.* La dosificación en forma de tintura (1:10) es de 40 gotas 1-2 veces al día. En forma de extracto seco: 15-25 mg 3 o 4 veces al día (no más de 100 mg/día). En forma de decocción, una a dos cucharaditas de café por taza (una taza después de cenar).







Sen: Se obtiene de las hojas secas o frutos desecados de *Cassia angustifolia (Sen de la India)* o de *Cassia acutifolia* (Sen de Alejandría). Entre sus principios activos figuran antraquinonas (2-5%): los *senósidos A, B* y otros minoritarios: *senósidos C y D.* También antraquinonas libres. Los concentrados de hojas o vainas uniformados o estandarizados por análisis químico, son más seguros y estables, provocando menos efectos colaterales (dolores cólicos). Se elaboran a base de *senósidos A y B* en tabletas de 12 mg siendo la dosis adulta de 1-2 cápsulas por día.
En España se ha hecho popular hace unos años el agregado de harina de sen al pan (lo llamaban "pan fibroso"), siendo responsable de numerosas rectocolitis. En extracto seco (4:1) y exctracto fluido se administran entre 500 mg y 2 gr/día. La infusión se prepara en base a 5-20 gr/litro, a razón de 1-2 tazas al día. El efecto laxante se obtiene entre las 6-12 horas de su toma. Existen productos comercializados libremente en farmacias y dietéticas.

Ruibarbo: Se utiliza el rizoma de esta planta conocida científicamente como *Rheum palmatum.* Los derivados antraquinónicos presentes alcanzan una concentración del 2-5%. Caracteriza por presentar un efecto ambivalente: a dosis bajas produce estreñimiento y es tónico digestivo (útil en casos de diarrea) por predominio de taninos. A altas dosis produce efecto laxante (por predominio de antraquinonas). La infusión se emplea en dosis de 5-10 gr/l, a razón de una taza antes de acostarse. El polvo se emplea en dosis de 500 mg a 1 g por día (efecto astringente y tónico-digestivo) o 2-3 gr/día como laxante. En niños como máximo: 300 mg diarios.

Aloes: Se emplean medicinalmente el *Aloe vera* (*A. barbadensis*) conocido como *aloe de Barbados* y el *Aloe ferox (aloe del Cabo).* Presenta el acíbar de las hojas derivados antraquinónicos: *aloeemodina, aloína, isobarbaloína, aloinósidos A y B.* A bajas dosis el aloe es tónico-digestivo y colagogo (20-60 mg/día). A dosis medias (100 mg/día) es laxante. A dosis de 200-500 mg ya es purgante. El resto de la hoja contiene un gel rico en polisacáridos, pero sin efecto laxante.



El jugo fresco (acíbar) puede ser irritativo de la piel. No administrar en embarazadas debido a que es ocitócico y puede así resultar abortivo. La dosis letal se ha calculado en 8 gr. Las tinturas simples, se administran a razón de 5-20 gotas por día (tónico-digestivo-colagogo). Como laxante: en polvo, bajo la forma de comprimido o cápsula (200-500 mg/día).
Dado por la noche, hace efecto al día siguiente. Entre los efectos estudiados en el gel de aloe figuran: protectores dérmicos (en animales de laboratorio, les protege contra los daños provocados por irradiaciones y quemaduras). También como protectores de la mucosa gástrica e inmunoestimulante. El efecto hipoglucemiante no ha sido suficientemente confirmado en humanos, aunque existen evidencias en modelos animales.



Frángula: Se utiliza la corteza desecada del tallo y ramas de *Rhamnus frangula.* El contenido en *antraquinonas* es del 6-10%, entre los que destacan: *frangulósidos A y B, crisofanol, derivados del emodol, frangulina, etc.* Solo si la droga está bien desecada, las *antronas y antranoles* se trasforman en *antraquinonas.* Se emplea en forma de decocción: 5-10 gr/l. Beber una taza antes de acostarse. En forma de polvo (cápsulas): 1-2 gr/día. Extracto seco (7:1): 100-300 mg/día. Los preparados estandarizados deben contener 20-30 mg de antraquinonas, calculados como glucofrangulina A. El efecto se obtiene entre 6-12 horas de su toma.

Especies de Argentina empleadas como laxantes: Entre las más más importantes destaca *Senna corymbosa* (sen de campo), de la cual se emplean las hojas en infusión al 1%. Contiene antraquinonas tanto en las hojas como en sus frutos. Con menor frecuencia se emplean el fruto del calafate (*Berberis buxifolia*) el cual es rico en *berberina* (alcaloide amargo) y las hojas, frutos o raíz del ombú (*Phytolacca dioica*), rica en alcaloides y el flavonoide ombuína. No contendría antraquinonas.

Importante: Ninguna especie con compuestos antraquinónicos debe emplearse durante el primer trimestre del embarazo ni junto a digitálicos. En caso de empleo, no pasar de la semana de tratamiento al tratarse de drogas vegetales de abuso en muchos casos.

DIARREAS



Uno de los transtornos más frecuentes con el que el profesional médico se enfrenta en la clínica diaria, es la *diarrea*. Sus implicancias desde el punto de vista de la alteración funcional que produce en el ritmo evacuatorio, y sus consecuencias y complicaciones por pérdida hidroelectrolítica, hacen que esta patología deba ser tratada lo más rápidamente posible.

Definición

Definimos como *diarrea* a la deposición frecuente del contenido intestinal, en forma de heces líquidas o pastosas. Se puede producir por el paso rápido del contenido intestinal sin que haya absorción de agua, o por el aumento de la secreción de agua y electrolitos. Puede revestir aspectos multiformes y plantea a veces difíciles problemas de orden etiológico o terapéutico.

Clasificación

Básicamente se clasifican en agudas y crónicas

Las *diarreas agudas* en general obedecen a infecciones microbianas *(salmonelas, estafilococos),* alteraciones de la flora por acción medicamentosa o ingesta accidental de tóxicos.

Las *diarreas crónicas* se deben a trastornos gastrointestinales diversos (irritación del colon, carcinoma, enfermedad diverticular, post-operatorios), enfermedades hepatobiliares, alergias alimenticias, abuso de laxantes, parasitosis, etc.

En los lactantes, la etiología es a menudo viral *(rotavirus, enterovirus, etc),* más raramente bacteriana *(colibacilos intestinales),* por complicaciones de infecciones extradigestivas *(otitis)* o por intolerancia alimenticia (*lácteos* por ejemplo). Ante cuadros agudos deberán realizarse exámenes complementarios que permitan verificar el diagnóstico exacto del cuadro (disentería, amebiasis, cólera, etc) y recurrir a los métodos de reequilibrio hidroelectrolítico para compensar pérdidas de *sodio, potasio, cloro, bicarbonato*, etc. El abordaje terapéutico debe responder en primera instancia a:

Contrarrestar el factor etiológico (emplear antibióticos de ser necesario).

Reestablecer la flora intestinal *(Lactobacillus acidophyllus, Saccharomyces cerevisiae, etc).*

Equilibrar el medio interno.

Precauciones para evitar la diarrea del viajero

- No consumir frutas con cáscara, verduras crudas, carnes o pescados crudos o poco cocinados, leche y sus derivados que no ofrezcan las debidas garantías.
- En países calurosos, beber abundantes líquidos para evitar la deshidratación.
- El agua debe ser embotellada preferentemente o, como mínimo, potabilizada.
- Los refrescos comerciales poseen poco riesgo así como las infusiones elaboradas con agua hervida.
- Evitar las bebidas con hielo ya que éste puede contener gérmenes y bacterias

La nutrición juega un papel muy importante en los primeros momentos del cuadro diarreico. Se comenzará con una dieta líquida en base a agua de arroz, decocto de manzana o zanahoria, y jugo de limón diluido. En una segunda instancia se continuará con arroz blanco cocido, manzana y zanahoria ralladas.

Antidiarreicos de Origen Vegetal

Los antidiarreicos de origen vegetal los podemos clasificar así:

Plantas con taninos.
Adsorbentes y absorbentes (pectina, mucílagos o combinados).
Mixtos (plantas con mucílagos y taninos)
Modificadores de la motilidad (anticolinérgicos, opiáceos, etc).
Coadyuvantes (mejoran los síntomas asociados).

Plantas con taninos: En casos de diarrea por lo general se recurre a plantas ricas en *taninos* con capacidad astringente. Los *taninos* son sustancias polifenólicas solubles en agua (PM 500- 3.000) que caracterizan por su capacidad para precipitar proteínas y en particular el colágeno de la piel (por ello se los emplea en curtiembre). Al precipitar las proteínas, los taninos forman una capa protectora que a nivel de la mucosa intestinal producen:

Protección de la pared frente a sustancias irritantes, impidiendo así su absorción.
Disminución de las secreciones de agua y electrolitos hacia la luz intestinal.
Detención de posibles hemorragias.

Químicamente se pueden dividir en:

Hidrolizables.
Condensados (taninos catéquicos, proantocianidinas).

Entre los taninos más empleados, destaca el *ácido tánico (tanino oficinal)* extraído de las *agallas del roble (Quercus infectoria)* o de algunas especies del género *Rhus.* Actualmente se emplean derivados semisintéticos del mismo. El *ácido tánico* es un tanino hidrolizable conformado por una molécula de glucosa cuyos hidroxilos se encuentran esterificados por moléculas de *ácido gálico* o cadenas con diversas unidades de este ácido. Su capacidad hidrolítica y de irritación sobre la mucosa hace que se lo emplee en forma de *tanato* (de albúmina, de gelatina o de polividona). El *tanato de albúmina* es uno de los más empleados siendo su dosis de 2-4 g/día.



Quercus infectoria

Estos derivados insolubles al llegar al intestino liberan el *ácido tánico* el cual debido a su efecto astringente sobre las mucosas inflamadas ejerce el consabido efecto antidiarreico. Las drogas ricas en taninos se emplean en forma de infusión o decocción con tiempo de extracción largo (para extraer los taninos de la hoja de té se emplean 10 minutos, en tanto para extraer la cafeína de la misma hoja solo bastan 3 minutos).
Otras especies vegetales ricas en taninos son: *Camellia sinensis (té verde y té negro)* concentrándose los mismos en las hojas (10-20%); *Polygonum bistorta (bistorta)* en cuyo rizoma los taninos alcanzan concentraciones del 15-20%; *potentilla erecta (tormentilla)* con 17-22% de taninos en su rizoma y finalmente la *Krameria trianda (ratania)* con 10-15% de taninos en la raíz.

Especies adsorbentes y absorbentes: Las especies adsorbentes son aquellas capaces de adherir a su superficie las toxinas causantes de la irritación que da lugar a la diarrea. Un ejemplo de este grupo es la *pectina,* polisacárido obtenido de frutos cítricos, manzanas, zanahorias, algarrobo, etc. Su función es la de formar una capa protectora sobre la mucosa intestinal favoreciendo así la adsorción de toxinas y absorción de agua.
Porsu parte, las especies absorbentes contienen por lo general *mucílagos,* sustancias capaces de absorber agua y formar suspensiones viscosas mucosoprotectoras. Deben administrarse siempre con algo de líquido y se contraindican en casos de oclusión intestinal.

Entre las especies ricas en *mucílago* destacan la semilla de *ispagula (Plantago ovata = Plantago ispaghula)* y la de *zaragatona (Plantago afra = Plantago psyllium).* En el caso del ispagul, la dosis es de hasta 40 gr/día de semillas. En el caso de la zaragatona, la dosis es la misma. Recordar que ambas especies pueden darse también como laxantes (7-30 gr/día en adultos, y 5-15 gr/día en niños entre 6-12 años).

Antidiarreicos Mixtos: Los llamados *antidiarreicos mixtos* (combinan a la vez *taninos y mucílagos)* tienen como principales exponentes:

raíz de consuelda (Symphytum officinale). No se usa debido a su potencial hepatototixicidad.
pulpa de algarroba (Ceratonia siliqua). También contiene *pectinas.*
harina de algarroba (ya pulverizada la pulpa obtenida del fruto).
membrillo (fruto de *Cydonia vulgaris).*
níspero (Mespilus germanica).
escaramujo (Rosa canina).

Modificadores de la Motilidad Intestinal : En este grupo destacan los *opiáceos* como ser el caso de *Papaver somniferum (adormidera)* y alguno de sus alcaloides *(codeína*, en dosis de 30 mg en adultos, hasta 4 veces al día). Su actividad es inhibitoria de la motilidad intestinal y a la vez estimulante de la absorción de agua e inhibidora de la secreción hidroelectrolítica. El *opio* suele asociarse a derivados del ácido tánico.
Dentro de este grupo se encuentran también los alcaloides anticolinérgicos de algunas *Solanáceas* como la *Belladonna atropa,* cuyos alcaloides *atropina* e *hiosciamina* inhiben la actividad motora de estómago, intestino delgado y grueso, reduciendo tanto el tono como la amplitud y la frecuencia de las contracciones peristálticas. En cambio, no inhiben la hipermotilidad causada por toxinas y mediadores celulares que no empleen la inervación colinérgica. Pueden asociarse a espasmolíticos musculotrópicos y a antibióticos.

Coadyuvantes: Entre los *coadyuvantes* merecen destacarse aquellas especies que mejoran los síntomas asociados a las diarreas. Por ejemplo especies carminativas o antiflatulentas *(alcaravea, anís verde, coriandro, comino, hinojo),* espasmolíticas *(manzanilla, menta, melisa, orégano)* o sedantes naturales *(naranja amarga, valeriana, lúpulo, lavanda).*


Papaver somniferum


Belladonna atropa


Ceratonia siliqua


Mespilus germanica

Fórmulas Útiles

Té verde y el *té negro*: 3-10 g/día en infusión.
Tomentilla (rizoma): 2-6 g/día en decocción.
Arándano (fruto): 20-60 g/día de droga desecada (maceración + decocción) o dosis 5-10 veces mayores para el fruto fresco.
Corteza de *roble*: 2-6 g/día en decocción.
Jarabe de membrillo (preconizada por el Dr. Leclerc en niños). Contiene *tintura de Alchemilla* 2 g, *Extr. Fluido de Pimpinella* 2 g y Jarabe de Membrillo csp 150 g. Se administran 2-3 cucharads diarias, después de las comidas.

COLON IRRITABLE



Definición

El colon irritable, cuya denominación más exacta es «Síndrome del Intestino Irritable» (SII), es un cuadro crónico y recidivante caracterizado por la existencia de dolor abdominal y/o cambios en el ritmo intestinal, acompañados o no de una sensación de distensión abdominal, sin que se demuestre una alteración en la morfología o en el metabolismo intestinales, ni causas infecciosas que lo justifiquen. También se ha denominado colitis nerviosa, colitis espástica ó colon espástico. Todas estas denominaciones se consideran hoy erróneas o incompletas

Causas

Hasta hoy, no se conoce ningún mecanismo único que explique por qué los pacientes con colon irritable sufren estos síntomas de forma crónica y recidivante. Desde un punto de vista general, lo más aceptado y demostrado es que existen alteraciones de la motilidad y/o de la sensibilidad digestiva, influenciadas en especial por factores psicológicos (estrés emocional y exceso de responsabilidades). Además, se han propuesto otras diferentes alteraciones que también podrían influir en esta enfermedad: gastroenteritis, intolerancias alimentarias, alteraciones hormonales y factores genéticos.
Asimismo, el consumo en altas cantidades de lácteos, cereales, cítricos, edulcorantes (sorbitol, fructosa), analgésicos, hipnosedantes y estimulantes, han sido también señalados. Desde un punto meramente endócrino-hormonal, son varias las sustancias que en caso de estar alteradas, pueden generar trastornos d ela motilidad intestinal.

Favorecen la contracción muscular	Favorecen la relajación muscular
Acetilcolina	Polipéptido vasoactivo intestinal (VIP)
Sustancia P	Óxido nítrico
Neuroquinina A	Somatostatina
Neurotensina	Secretina
Polipéptido pancreático	Glucagón
Encefalinas	Péptido YY
Péptido secretor de gastrina	Norepinefrina
Histamina (H1)	Dopamina
Preostaglandinas	Histamina (H3)
	GABA
	Nucleótido de adenina

Algunos trabajos demostraron que las células entero-cromafines que contienen serotonina, en presencia de colon irritable secretan cantidades excesivas del neurotransmisor provocando trastornos del peristaltismo y de la señalización sensorial del intestino.

Incidencia

Muestra una clara predilección por las mujeres (14-24 por ciento frente al 5-19 por ciento en los varones). Suele aparecer antes de los 35 años, disminuyendo su incidencia a partir de los 60 años. Es más frecuente en pacientes con otras patologías digestivas funcionales (sobre todo dispepsia -molestias inespecíficas de estómago- no ulcerosa), en mujeres con alteraciones ginecológicas (dismenorrea) y en pacientes con enfermedades psiquiátricas (bulimia, depresión, esquizofrenia).

Síntomas

Los síntomas digestivos propios son el dolor y la distensión abdominal, y la alteración del ritmo evacuatorio intestinal (a predominio de constipación).

Dolor abdominal: Suele ser difuso o localizado en hemiabdomen inferior, habitualmente no irradiado, de tipo cólico, opresivo o punzante, en general leve o de moderado intensidad, con una duración inferior a las dos horas, que alivia tras la defecación y que suele respetar el sueño. El inicio o la presencia del dolor abdominal se asocia habitualmente con deseos de defecar o con cambios en la frecuencia o consistencia de las deposiciones. Frecuentemente, el paciente relaciona su comienzo con la ingesta de algún alimento.

Alteraciones del ritmo intestinal: Pueden manifestarse con estreñimiento (lo más común) o diarrea, y también de forma alterna diarrea-estreñimiento.

Otros: La distensión abdominal y el meteorismo se desarrollan progresivamente a lo largo del día. Son frecuentes la saciedad precoz tras la ingesta, las náuseas, los vómitos y el ardor torácico (pirosis). Otros síntomas son la sensación de evacuación incompleta (tenesmo) y la presencia de moco en las deposiciones.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una minuciosa historia clínica junto a una completa exploración física, las cuales nos orientarán hacia la eventualidad de un colon irritable. Entonces, para completar el diagnóstico de sospecha, deberemos realizar diversas pruebas complementarias que nos descarten la existencia de patología orgánica (diagnóstico por exclusión). Entre estas pruebas complementarias podemos incluir análisis generales y específicos de sangre, orina y heces, estudios radiológicos de abdomen con y sin contraste, ecografía abdominal y sigmoidoscopía/colonoscopía. Dependiendo de los síntomas y de la edad del paciente, determinaremos en cada caso las pruebas más adecuadas para llegar al diagnóstico.

Tratamiento

Es preciso proporcionar al paciente una información adecuada y comprensible sobre las características de su enfermedad, especialmente de su cronicidad y del pronóstico benigno de la misma. Establecer una buena relación paciente-médico favorecerá la evolución y disminuirá el número de consultas. No hay que minusvalorar las molestias del paciente, ya que sus síntomas son reales. Una vez que el paciente haya entendido su enfermedad y haya podido resolver todas sus dudas, se pueden iniciar diversos tratamientos dependiendo de la naturaleza e intensidad de los síntomas.

Medidas higiénico-dietéticas: Evitar temporalmente aquellos alimentos y bebidas que desencadenen o empeoren sus síntomas (tóxicos como el tabaco, estimulantes como el alcohol y el café, los que produzcan gases en exceso = repollo, porotos, coles, etc.). Aconsejar la realización de ejercicio físico adecuado a su edad y evitar el sedentarismo. Si predomina el estreñimiento habrá que aconsejar el aumento en la ingesta de fibra (frutas, verduras, cereales, ensaladas, etc).

Fármacos: Sólo cuando la intensidad de los síntomas así lo aconseje. Están dirigidos a controlar el síntoma predominante y durante un período limitado de tiempo. Pueden ser inhibidores de los espasmos (espasmolíticos), estimulantes de la motilidad (procinéticos), antidiarreicos, laxantes, antidepresivos, agonistas opiáceos y serotoninérgicos, bloqueadores de Ca+ y ansiolíticos. Cada uno de ellos lleva sus “pro” y “contras”.

Psicoterapia: De gran valor en este tipo de pacientes. Los componentes emocionales juegan un papel preponderante en el desencadenamiento del cuadro.

Tratamiento Fitoterápico

Destacan en el abordaje de este proceso aquellas plantas ricas en mucílagos, las cuales cumplen una función moderadora del ritmo intestinal. Entre estas plantas destacan el *psyllum* o *zaragatona* ***(Plantago psyllum)*** cuyas semillas son ricas en mucílagos. En adultos se recomiendan 10-30 g/día, y en niños entre 6-12 años, la mitad de la dosis. En casos de diarrea pueden administrarse (adultos) hasta 40 g/día. Se deben tomar con abundante líquido.
Con características similares aparece el *ispagul* ***(Plantago ovata)*** cuyas semillas y cutículas (las cascarillas de las semillas) son ricas en mucílagos también (20-30%). Como laxante se administran a razón de 3,5 g entre 1-3 veces al día. En diarreas: 20-30 g al día. Incluso pueden administrase en hipercolesterolemias (10 g al día).
Nuestros plantagos conocidos en Argentina como llantenes *(Plantago major*, *Plantago lanceolata*), contienen poco mucílago (6%) respecto a los otros *Plantagos,* predominando fundamentalmente en las hojas. Se emplean mayormente para afecciones del aparato respiratorio y tópicamente como antiinflamatorios.
Otra planta muy útil en colon irritable, es la ***Mentha x piperita***, cuyo aceite esencial tiene un efecto antiespasmódico importante y frenador de los estímulos que llegan a los plexos mientéricos. Este aceite esencial (1-3%) se encuentra fundamentalmente en las hojas, siendo rico en *mentol* (40-45%). De administrarse el aceite esencial puro, se hará por vía interna, a razón de 0,2-0,4 ml, 3 veces al día, en diluciones o suspensiones (se preferirán las cápsulas con recubrimiento entérico).
Una revisión crítica realizada por Pittler M. & Ernst E. en1998, a través de un meta-análisis que abarcó 8 estudios doble ciego, aleatorizados y controlados, demostró los beneficios del extracto de *Menthapiperita* L. en el control de síntomas del colon irritable. Un estudio posterior (Kline R et al., 2001) también pudo constatar los beneficios del aceite de *Menthapiperita* encapsulado administrado a 42 niños con colon irritable. El tratamiento duró 2 semanas, y se evidenció un 75% de resultados positivos con clara reducción de la severidad del dolor abdominal.
Dentro de la medicina china, existen trabajos que demostraron los beneficios de la combinación de algunas plantas. Un producto aprobado recientemente en España (STW-5:Iberogast®) también demostró clínicamente muy buenos resultados. La fórmula del producto contiene las siguientes especies: *Iberis amara, Matricaria chamomilla, Mentha x piperita, Carum carvi, Glycyrrhiza glabra y Angelica archangelica.* Finalmente, de las especies americanas, el empleo de la infusión de hojas de *Psidium guajava*, puede generar alivio sintomatológico, debidoi al efecto antiespasmódico de la quercetina y sus derivados.



Plantago psyllium



Plantago ovata



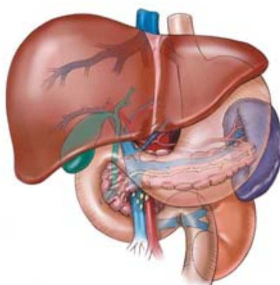
Mentha x piperita

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corspus Ed. Bs Aires.
- Bensoussan A, Talley N et al. (1998). Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. *JAMA* 280 (18):1585-9.
- Bosch A. (2003). Reguladores Intestinales en la diarrea y la constipación. *OFFARM* 22(4): 84-92.
- Cañigueral S. (2006). Estreñimiento. Unidad de Farmacología y Farmacognosia. Facultad de Farmacia. Univ. de Barcelona. Ponencia presentada durante el 1° Congreso Iberoamericano de Fitoterapia. México DF. 27-29 de noviembre.
- Grundhofer P. and Gross G. (2001). Immunocytochemical studies on the origin and deposition sites of hydrolyzable tannins. *Planta Sci*. 160 (5): 987-995.
- Kline R et al. (2001). Peppermint oil (capsules) in 42 children with Bowell Syndrome. *J. Pediatr*. 138(1):125-8.

- Liu J, Yang M, et al. (2006) Herbal medicines of irritable bowel syndrome. Cochrane Databse Syst Rev. Jam 25;(1):CDOO4116.
- Lozoya X.; Abou-Zaid M.; Nozzolillo C. and Arnazon J.: (1990). Spasmolytic effect of the methanolic extract of *P. guajava.* Biological & Chemical Active Natural Substances. International Symposium. Bonn. Pp. 205.
- Lozoya X.; Becerril G. and Martínez M. (1990). Intraluminal perfusion model of in vitro guinea pigs ileum as a model of study of the antidiarrheic properties of *P. guajava. Arch. Invest. Med. (Mex).* 21:155-62.
- Loxoya X.; Reyes Morales H.; Chávez Soto M.; Martínez Garca M.; Soto González Y. and Doubova S. (2002). Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 19-24.
- Madisch A, HoltmannG. et al. (2004). Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Ailment Pharmacol. Ther.* 19 (3): 271-9.
- Pittler M & Ernst E. (1998). Revisión critica y meta-análisis del extracto de *Mentha x piperita* L. *Am J. Gastroenterol.* 93(7):1131-5.
- Rumiantsev V. (1997. Plantago drugs in regulation of gastrointestinal tract activity. *Klin. Med. (Mosk).* 75 (11): 19-23.
- Tomas Ridocci M.; Anon R.; Minguez M.; Zaragoza A.; Ballester J. and Benages A. (1992). The efficacy of *Plantago ovata* as a regulator of intestinal transit. A double-blind study compared to placebo. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 82 (1): 17-22.
- Torreblanca M. y Oliva Alvarez M. (2003). Agentes farmacológicos y criterios higiénico-dietéticos en el tratamiento del estreñimiento. *OFFARM* 22 (10): 100-110.
- Voderholzer W.; Schatke W.; Muhldorfer B.; Klauser A.; Birkner B. and Müller Lissner S. (1997). Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol*. 92 (1): 95-8.
- Walker A, et al. (2001). *Phytotherapy Research* 15(1): 58-61.

HÍGADO Y VESÍCULA BILIAR



El hígado es el órgano de mayor tamaño del cuerpo humano, estando ubicado en la región del hipocondrio derecho abdominal (normalmente no sobrepasa el límite del reborde costal), llenando el espacio de la cúpula diafragmática, donde puede alcanzar hasta la quinta 5ª. costilla. Se relaciona con el corazón a través del centro frénico, y se ubica a la izquierda de la vena cava inferior. Normalmente es blando y depresible, y está recubierto por una cápsula fibrosa donde se aplica el peritoneo en la mayor parte de la superficie hepática.
El hígado, la vesícula y las vías biliares cumplen un rol muy importante durante el proceso de la digestión, ya que la función colerética del hígado, la función colagoga de la vesícula y la buena tonicidad de las vías biliares deben trabajar armónicamente para lograr dicho cometido. La producción diaria de *bilis* es de unos 500 a 1.200 ml, estando preparada para actuar una vez llegada la comida a la mucosa del intestino delgado, señal ésta que permite la liberación de *colecistoquinina,* hormona activadora del mecanismo de contracción vesicular, con la consiguiente apertura del esfínter de Oddi, permitiendo finalmente la llegada de la *bilis* al intestino.
Lógicamente que en casos de litiasis vesicular la llegada de *bilis* se ve dificultada, incrementándose así la concentración sanguínea de *ácidos* o *sales biliares (ácidos cólico y quenodesoxicólico), bilirrubina, colesterol* y *fosfolípidos,* los cuales son elementos indicadores de *colestasis.* Esta situación de no corregirse, puede traer aparejado problemas de infección microbiana que terminará agravando el cuadro inicial.
La desregulación funcional entre el hígado, vesícula y vías biliares puede obedecer a diferentes factores, entre ellos una disminución de sustancias solubilizantes como las *lecitinas* y *sales biliares,* un exceso de *colesterol, pigmentos* o *sales de calcio* que al precipitar se comportan como elementos litogénicos, o la combinación de todos ellos. En cuadros de disfunción, se recurre a drogas vegetales colagogas, coleréticas o hepatoprotectora.

Actividad Colerética

La regulación de la coleresis puede ser debida a un incremento en la producción de *bilis.* Si el aumento es a expensas de la concentración de ácidos biliares de la *bilis,* las plantas que así actúan reciben el nombre de *coleréticos.* En cambio si el incremento es a expensas del volumen de bilis por mayor concentración de agua, dichas especies reciben la denominación de *hidrocoleréticos.* A continuación las principales especies coleréticas:

Nombre Científico	Nombre Popular	Parte Empleada	Principios Activos
Arctium lappa	Bardana	Raíz	*Ácidos alcoholes*
Chelidonium majus	Celidonia	Sumidad florida	*Ácido chelidónico y alcaloides*
Cichorium intybus	Achicoria	Hoja y raíz	*Ácido chicórico*
Chrysanthellum indicum	Crisantelo	Parte aérea	*Flavononas, saponinas*
Curcuma longa	Cúrcuma	Rizoma	*Aceite esencial, curcuminoides*
Fumaria officinalis	Fumaria	Parte aérea y raíz	*Fumarina (alc), flavonoides*
Ilex paraguariensis	Yerba mate	Hojas	*Compuestos polifenólicos*
Lavandula officinalis	Lavanda	Sumidad florida	*Aceite esencial*
Salvia officinalis	Salvia	Hojas y sumidad	*Flavonoides, ác. fenolicos*

Actividad Colagoga

La misma está determinada por plantas que favorecen la evacuación de *bilis* desde el hígado hasta la vesícula biliar y desde ésta al intestino delgado, para allí colaborar en la función de digestión de las grasas. Las plantas colagogas más importantes se detallan a continuación:

Nombre Científico	Nombre Popular	Parte Utilizada	Principios Activos
Aloe spp.	Aloes	*Hojas (dosis baja)*	*Antraquinonas*
Baccharis trimera B. articulata	Carquejas	*Parte aérea*	*Compuestos cafeoilquínicos y flavonoides*
Olea europaea	Olivo	*Aceite de oliva*	*Glicéridos oleicos*
Raphanus sativus	Rábano	*Raíz*	*Compuestos azufrados*

Actividad Mixta

Se trata de aquellas plantas que demostraron ejercer tanto actividad colerética como colagoga. Son varias las especies que demostaron ambas cualidades, detallándose a continuación:

Nombre Científico	Nombre Popular	Parte Utilizada	Principios Activos
Achyrocline satureoides	Marcela	Hojas – P. aérea	*Ácidos cafeoilquínicos*
Agrimonia eupatoria	Agrimonia	Flor y hojas	*Derivados flavónicos, taninos*
Berberis vulgaris	Agracejo	Corteza y hoja	*Berberina*
Combretum micranthum	Combreto	Hojas	*Polifenoles y sorbitol*
Cynara scolymus	Alcachofa	Hojas	*Cinarina, ácidos fenoles*
Peumus boldus	Boldo	Hojas	*Boldina (alcal), flavonoides*
Pluchea sagittalis	Yerba del Lucero	Inflorescencias	*Compuestos polifenólicos*
Taraxacum officinale	Diente de león	Raíz y hoja	*Lactupicrina, flavonoides*
Mentha piperita	Menta	Sum. florida, hoja	*Ac. esencial, flavonoides*
Rosmarinus officinalis	Romero	Sum. florida, hoja	*Ác. rosmarínico, ác. fenoles*

Las plantas colagogas y coleréticas están contraindicadas en casos de oclusión de las vías biliares y en estados degenerativos hepáticos, ya que en estos casos la estimulación del hepatocito puede agravar la patología subyacente

Actividad Hepatoprotectora

Las plantas que aquí actúan ejercen una actividad protectora del hepatocito frente a agentes externos tóxicos, infecciosos o contaminantes. En casos de intoxicación hepática, no debe omitirse la prescripción de una dieta que reduzca la incorporación de grasas, reduzca los carbohidratos de rápida asimilación y mejore los aportes de sustancias de solubilización como la *colina* y la *lecitina.* La actividad hepatoprotectora de muchas especies se desarrolla por medio de estimulación de los sistemas enzimáticos detoxificantes del hígado, en general vinculados a actividad antioxidante (por ejemplo sistema glutatión).
Uno de los vegetales más apreciados como hepatoprotector es el ***cardo mariano (Silybum marianum)***, el cual contiene una mezcla de *flavanolignanos* que en su conjunto se conocen con el nombre de ***silimarina,*** constituidos básicamente por *silibina* (la más activa*), silidianina, silicristina, isosilibina* y *silibinina.* La silimarina ha demostrado actuar directamente sobre el hepatocito, comportándose como antagonista de drogas tóxicas como la faloidina y alfa-amanitina (derivan del hongo Amanita phalloides), tioacetamida, galactosamina y tetracloruro de carbono.



Sobre el hepatocito, la silimarina logra modificar la estructura celular externa impidiendo la penetración de agentes tóxicos, y por otro lado, estimula la producción de polimerasa A en los nucleolos, produciendo así la síntesis proteica ribosomal, iniciadora del proceso de regeneración hepatocitaria. La actividad antioxidante de la silimarina juega además un rol importante en el proceso de protección hepática. El fruto del cardo mariano se puede administrar en forma de cocimiento a razón de 3-6 g de droga, 2-3 veces al día. La *silimarina* (como principio activo aislado) se prescribe en forma de cápsulas o comprimidos, a razón de 150-400 mg/día.

Otra planta importante como hepatoprotectora es la ***Curcuma domestica (Curcuma longa)***, la cual contiene en su rizoma un conjunto de sustancias colorantes conocidas como curcuminoides (curcuminas), de probado efecto hepatoprotector. Las *curcuminas* protegerían contra la toxicidad hepática inducida tanto por altas como por bajas dosis de *aflatoxina B1, tetracloruro de carbono, paracetamol, hierro, ciclofosfamida y dietilnitrosamina*. Las dosis hepatoprotectoras de *curcumina* en animales, testeadas a lo largo de 10 días, fueron de 30 mg/k diarios.



La posología recomendada en adultos para el rizoma fresco es de 3-9 g/día, en tanto para el polvo: 1,5-3 g/día. Esta misma dosis se recomienda en caso de uso bajo la forma de infusión, mientras que la tintura (1:10) se prescribe a razón de 0,5-1 ml, 3 veces al día. Finalmente, otras dos especies muy estudiadas como hepatoprotectoras son la *Schisandra sinensis* y el *Phyllanthus amarus*, ambas de origen asiática y con algunos reportes benéficos en hepatitis B. A continuación un listado de las principales especies hepatoprotectoras.

Nombre Científico	Nombre Popular	Parte Utilizada	Principios Activos
Baccharis articulata	*Carqueja*	Parte aérea	*Flavonoides (hispidulina)*
Bupleurum falcatum	*Saiko (China)*	Raíz	*Saikosaponinas*
Chrysanthellum indicum	*Crisantelo*	Parte aérea	*Flavononas, ác. fenoles*
Curcuma domestica	*Cúrcuma*	Rizoma-Raíz	*Curcuminoides*
Cynara scolimus	*Alcachofa*	Hojas	*Cinarina (éster cafeoil-quínico)*
Eupatorium cannabinum	*Eupatorio*	Raíz y hoja	*Lactonas sesquiterpénicas*
Helichrysum arenarium	*Helicriso*	Capítulo floral	*Flavonoles*
Ribes nigrum	*Grosellero negro*	Hojas, frutos	*Flavonoides, fenoles*
Silybum marianum	*Cardo mariano*	Fruto	*Silimarina*

Fórmulas Útiles

Fórmula Hepatoprotectora

E.S. cardo mariano.................. 200 mg
E.S. cúrcuma........................... 200 mg

Dosis: 1-2 cápsulas antes de comer. En casos importantes puede subirse a 4 cápsulas diarias.

Fórmula Colerética-Colagoga

E.S. alcachofa.......................... 150 mg
E.S. diente león....................... 200 mg
E.S. menta x piperita............... 50 mg

Dosis: 1 cápsula antes de c/comida

Disquinesias hepatobiliares

E.S. (5:1) diente de león........ 150 mg
E.S. (5:1) rábano…………… 150 mg
E.S. (5:1) boldo……………. 150 mg

Dosis: 1-2 cápsulas media hora antes de cada comida principal.

Tisana Colerética-Colagoga

Hojas de marcela............................. 30 g
Hojas de romero.............................. 30 g
Hojas de alcachofa.......................... 30 g

Dosis: 2 cuch/ taza. Agregar agua caliente. Reposar 3'. Colar.Tomar 2-3 tazas diarias

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corspus Ed. Bs Aires.
- Beckmann Knopp S.; Rietbrock S.; Weyhenmeyer R.; Bocker R.; Beckurts K.; Lang W.; Hunz M. and Fuhr U. (2000). Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol. Toxicol*. 86 (6): 250-6.
- Bokemeyer C.; Fels L.; Dunn T.; Voigt W.; Gaedeke J.; Schmoll H.; Stolte H. and Lentzen H. (1996). Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromisisng cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity. *Br. J. Cancer*. 74: 2036-41.
- Blanck W. *et al*. (1990). Processes for the preparation of medicinal compositions, compositions obtained by these processes and use thereof for the preparation of medicines against viral hepatitis "B" and adquired A.I.D.S. World Intellectual Property Org. U.S. Patent & Trademark Office. Nº 8805304. June.
- Bosisio E.; Benelli C. and Pirola O. (1992). Effect of the flavolignans of Silybum marianum (l.) on lipid peroxidation in rat liver microsomes and freshly isolated hepatocites. *Pharmacol. Res*. 25: 147 –54.
- Cañigueral S. y Vilá R. (1998). *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF. España.
- Chuang S.; Cheng A.; Lin J. and Kuo M. (2000). Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats. *Food Chem. Toxicol*. 38 (11): 991-5.
- Deters M.; Klabunde T.; Meyer H.; Resch K. and Kaever V.: (2003). Effects of curcumin on cyclosporine-induced cholestasis and hypercholesterolemia and on cyclosporine metabolism in the rat. *Planta Med*. 69 (4): 337-43.
- Fintelmann V. and Albert A. (1980). The therapeutic activity of Legalon® in toxic hepatic disorders demonst
- rated in a double-blind trial. *Therapiewoche*. 30 (35): 5589-94.
- Hikino H.; Kiso Y.; Taguchi H.; Ikeya Y. (1984). Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schisandra chinensis* fruits. *Planta Med*. 30 (37): 213-8.
- Ip. S.; Yiu H. and Ko K. (2000). Differential effect of schisandrin B and dimethyl diphenyl bicarboxylate (DDB) on hepatic mitochondrial glutathione redox status in carbon tetrachloride intoxicated mice. *Mol. Cell. Biochem*. 205 (1-2): 111-4.
- Jayaprakasha G., Jena B., Negi P., Sakariah K. (2002). Evaluation of antioxidant activities and antimutagenicity of turmeric oil: a byproduct from curcumin production. *Z Naturforsch* [C] 57 (9-10):828-35.
- Müzes G.; Deák G.; Láng I.; Nékám K.; Gergely P. and Fehér J. (1991). Effect of the bioflavonoid silymarin on the in vitro activity and expression of superoxide dismutase enzyme. *Acta Physiolog. Hung*. 78: 3-9.

APARATO RESPIRATORIO



Introducción

Las enfermedades respiratorias constituyen un importante problema de salud de la población en todo el mundo, partiendo de la base que el solo hecho de respirar nos pone en contacto con microorganismos y contaminantes ambientales. A ello se suman factores relacionados con malos hábitos (tabaquismo, obesidad), climáticos (invierno), emocionales (asma) y laborales (ambientes poco ventilados, humedad), los cuales determinan condiciones de inmunodeficiencia susceptibles a la aparición de enfermedades infecciosas, funcionales o alérgicas.
Desde un punto de vista anatómico-fisiológico el aparato respiratorio se divide para su estudio en dos partes: vías aéreas superiores (nariz, laringe, senos maxilares y frontales) e inferiores (tráquea, bronquios, bronquiolos, pulmón y pleura).
Las enfermedades que afectan a los órganos de la respiración pueden tener 6 orígenes:

1) Genético (fibrosis quística).
2) Alérgico (rinitis, fiebre del heno, etc.).
3) Inflamatorio (asma).
4) Infeccioso (sinusitis, bronquitis, pleuritis, neumonía).
5) Tumoral (carcinoma de laringe, carcinoma bronquial)
6) Otros (traumatismos, neumotórax, neumoconiosis, complicaciones cardíacas, etc).

La Fitoterapia desempeña un importante papel en el tratamiento de muchas de ellas, principalmente: resfriado común, rinitis, sinusitis, faringitis, laringitis, tos ferina, bronquitis crónica, tráqueobronquitis, traqueítis y asma bronquial. No es fácil establecer grupos definidos de drogas y principios activos según su mecanismo de acción o indicaciones, ya que a menudo no son únicos y pueden superponerse.
Muchos principios activos de origen vegetal son **antitusivos**, estando destinados a combatir la tos en sus distintas manifestaciones (productiva o no productiva). Otros tienen acción **antiséptica respiratoria**, estando conformados principalmente por aceites esenciales, los que a su vez también poseen acción expectorante y descongestionante. Un tercer grupo corresponde a los **broncodilatadores**, utilizados hace años como antiasmáticos y hoy en día empleados principalmente para facilitar la expectoración y la ventilación pulmonar. Adicionalmente, en el tratamiento sintomático de resfriados y procesos gripales que afectan las vías respiratorias altas, puede estar indicado la prescripción de **antipiréticos**, **diaforéticos**, **antiinflamatorios** e **inmunomoduladores**, estos últimos también útiles en la prevención de determinados cuadros.

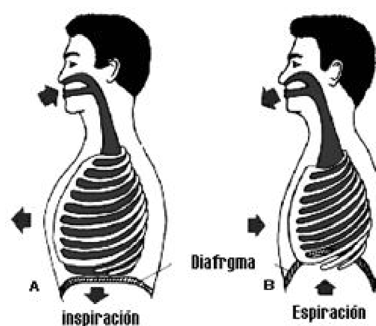
Datos epidemiológicos

Dentro de las principales patologías que se diagnostican en la consulta clínica diaria, las **alergias respiratorias** y el **asma bronquial** constituyen el grupo más importante. A pesar de tratarse de entidades aparentemente diferentes, casi un 80% de las causas de asma bronquial obedece a una etiología alérgica. De acuerdo con un estudio del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID, USA), las alergias en general afectan entre 40 y 50 millones de personas en Estados Unidos. En Argentina, las cifras son proporcionalmente similares, abarcando unos 5 millones de personas. La **alergia al polen** (fiebre del heno o rinitis alérgica) afecta aproximadamente al 10 % de la población norteamericana (26 millones de personas), sin incluir en este grupo a los pacientes asmáticos.

De etiología generalmente alérgica, aparece también la **sinusitis crónica**, que afecta a unos 35 millones de personas en Estados Unidos. Es muy importante señalar aquellas **reacciones alérgicas a los medicamentos** (principalmente antibióticos, como la penicilina y las cefalosporinas) los cuales generan cuadros de insuficiencia respiratoria cuya incidencia nosocomial abarca el 2-3% de las hospitalizaciones. Una entidad aparte la constituye la reacción alérgica conocida como **anafilaxia**, la cual ocurre en un 3.3% de la población de Estados Unidos como resultado de las picaduras de insectos. Se producen, al menos, 40 muertes anuales como consecuencia de reacciones anafilácticas por este hecho, vinculadas clínicamente con complicaciones respiratorias fulminantes.
Finalmente, cobran cada vez mayor interés epidemiológico las **alergias alimentarias**, en especial aquellas relacionadas con alimentos envasados, conservantes, aditivos, lácteos, alimentos marinos, frutos secos, chocolates y gramíneas, afectando al 8% de los niños menores de 6 años y al 1-2% de la población adulta. Cuando la reacción pulmonar es desencadenada por alimentos, suelen producir una reacción generalizada con urticaria y angioedema.

Breve reseña de fisiopatología respiratoria

El proceso de la respiración es un acto involuntario y automático que permite el intercambio gaseoso entre el aire inspirado y los gases de deshecho producto del catabolismo celular. En este proceso intervienen los diferentes órganos que integran el árbol respiratorio, sumado a las estructuras músculo-esqueléticas que conforman la caja torácica.
Las vías respiratorias (fosas nasales, faringe, laringe y tráquea) conducen el aire del exterior a los pulmones y viceversa. En las **fosas nasales** el aire es filtrado, calentado y humedecido. La **faringe** constituye un elemento adicional de calentamiento y humedecimiento. El aire inspirado pasa por **laringe**, **tráquea** y **bronquios**. La pared interior de los bronquios posee cilios y moco para filtrar el aire y atrapar las partículas que lleva en suspensión. Los bronquios están constituidos por dos tubos cilíndricos que se dirigen al interior de los pulmones donde se ramifican repetidamente, formando los bronquiolos, los cuales también se dividen hasta conformar conductos cada vez más finos que culminan en unas bolsas llamadas **alvéolos**, recubiertas de capilares sanguíneos. Finalmente, el aire inspirado termina confluyendo en los **pulmones**, un par de órganos de consistencia esponjosa recubiertos por un tejido externo de doble pared llamado **pleura**, con una fina capa de líquido entre ambas para suavizar los movimientos respiratorios. El pulmón derecho está dividido en tres lóbulos y el izquierdo en dos.
En la **inspiración**, el diafragma se contrae, los músculos intercostales se elevan y ensanchan las costillas. La caja torácica gana volumen y penetra el aire del exterior para cubrir ese espacio. Durante la **espiración**, el diafragma se relaja y las costillas descienden y se desplazan hacia el interior. De esta manera, la caja torácica disminuye su capacidad y los pulmones permiten liberar, de manera pasiva, el aire hacia el exterior. El intercambio de gases entre el aire y la sangre (**hematosis**) tiene lugar a través de las finas paredes de los alvéolos (existen alrededor de 300 millones) y de los capilares sanguíneos.



El oxígeno del aire inspirado atraviesa los capilares y se fija a los hematíes (oxihemoglobina), en tanto que la sangre venosa proveniente de la arteria pulmonar libera el dióxido de carbono procedente del metabolismo de todas las células del cuerpo. La sangre ya oxigenada regresa por la vena pulmonar hacia el corazón, el cual la bombeará a todo el cuerpo.
La frecuencia respiratoria normal es de 17 ciclos/minuto, donde se incorpora alrededor de medio litro de aire. Los pulmones están capacitados para albergar hasta 5 litros de aire, mientras que la cantidad de aire que se pueda renovar en una inspiración forzada (**capacidad vital**) suele ser de 3.5 litros.

Abordaje Fitoterápico de las afecciones respiratorias

Los preparados fitoterápicos empleados para el tratamiento de enfermedades respiratorias, se administran generalmente por **vía interna** y entre ellos se encuentran *infusiones, jarabes, gotas, cápsulas, comprimidos* y *supositorios*. Sin embargo, en un buen número de casos son muy útiles también los productos de **aplicación tópica**, como por ejemplo: preparados para *inhalación, ungüentos, gotas* y *pomadas nasales*, y *gargarismos*. En general, de no existir contraindicación, es fundamental que el tratamiento vaya acompañado de una ingestión de líquido elevada (2-3 l de agua diarios) y de una correcta humidificación del aire, lo cual favorece la fluidificación de las secreciones bronquiales y previene la sequedad de las mucosas.



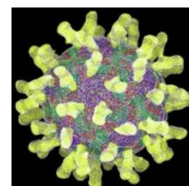
Las **inhalaciones** pueden prepararse a partir de infusiones de drogas con aceites esenciales, tales como: la manzanilla común, el tomillo o el anís verde, o directamente con aceites esenciales (pino, eucalipto, menta, salvia), añadiendo 3-5 gotas de esencia a un determinado volumen de agua hirviendo y utilizando un dispositivo adecuado para inhalar los vapores que se desprenden, durante 5-10 min. Otra posibilidad más simple consiste en echar unas gotas de aceite esencial sobre un pañuelo o sobre la almohada antes de acostarse.
De esta manera, los aceites esenciales que alcanzan la mucosa nasal y el tracto respiratorio estimulan el movimiento ciliar y la eliminación de secreciones, al mismo tiempo que se consigue mantener el grado de humedad de las mucosas. El uso de aceites esenciales por vía tópica puede tener algunos riesgos y contraindicaciones. Particularmente, el *mentol* y el *alcanfor* no deben utilizarse en la región facial, y en especial cerca de la nariz de recién nacidos y niños menores de 2 años, debido al riesgo de espasmo de glotis y paro respiratorio. Asimismo, el aceite esencial de *pino* o de *abeto* y la esencia de *trementina* pueden provocar espasmo bronquial en asmáticos y en pacientes con tos ferina.
Los aceites esenciales pueden también ser administrados por vía percutánea en forma de **ungüentos** o **linimentos pectorales**, con los cuales se consiguen rápidamente resultados efectivos. Debido a su carácter lipófilo, los aceites esenciales se absorben a través de la piel, pasan a la circulación sanguínea y llegan finalmente a la mucosa bronquial. Un cierto porcentaje de ellos se volatiliza en contacto con la piel caliente y es inhalado. Estos preparados deben utilizarse con moderación ya que pueden producir irritaciones locales en la piel, razón por la cual deben emplearse con precaución en niños pequeños. No se aplicarán nunca en la cara, especialmente en la región nasal. Los aceites esenciales más empleados en esta forma poseen actividad antiinflamatoria, expectorante, antiséptica y antiespasmódica, y entre ellos se encuentran el de tomillo, eucalipto, salvia y los de coníferas. También pueden emplearse directamente en las formulaciones el *mentol*, el *eucaliptol* o el *alcanfor*, por ejemplo.
En la formulación de **gotas y pomadas nasales** intervienen principalmente el *mentol,* el *alcanfor* y la esencia de *eucaliptus,* los cuales estimulan localmente los receptores para el frío de la mucosa nasal y conducen a una mejora subjetiva de las molestias, a pesar de que según algunos autores no se produce un efecto descongestionante mesurable. No obstante, la termorregulación va estrechamente ligada a la vasoregulación, por lo que puede establecerse la hipótesis de que estos productos pueden inducir una vasoconstricción refleja y ejercer un efecto descongestivo. Tener en cuenta que en casos de preparados con excipiente graso, la elevada viscosidad de las bases hidrofóbicas (lanolina, parafinas, aceites vegetales) dificulta el movimiento ciliar, hecho que no se da con otro tipo de preparados (inhalaciones, ungüentos y sprays nasales).
Las **tabletas, comprimidos** y **pastillas** para la tos, como así también los gargarismos, se emplean para aliviar la inflamación de la garganta y calmar la tos seca irritativa que se produce al secarse la mucosa faríngea y ser más irritables los receptores de la tos. Las pastillas contra la tos deben dejarse disolver lentamente en la cavidad bucal el mayor tiempo posible (20-30 minutos) con dos finalidades: estimular la producción de saliva (mantiene la mucosa hidratada e indirectamente calma la tos), y favorecer la liberación de los principios activos y su contacto con la zona afectada para que puedan ejercer plenamente su actividad, ya sea ésta antiespasmódica, demulcente, antiséptica, antiinflamatoria, etc. Entre los componentes más habituales se encuentran *aceites esenciales* (anís, menta, eucalipto, tomillo, bálsamo de Tolú, manzanilla, salvia), *mucílagos* (malvavisco), *taninos* (salvia, tormentila), *saponinas* (regaliz, prímula, hiedra) y *flavonoides* (regaliz).
Los **gargarismos** están indicados en caso de inflamaciones orofaríngeas, permitiendo al mismo tiempo un lavado de la zona. Los ingredientes más comunes son aceites esenciales (y drogas que los contienen) así como drogas con taninos. Se preparan como infusión caliente, aunque hay soluciones farmacéuticas a la venta.

RESFRÍOS

El resfriado común es una patología de origen viral, producida principalmente por **Rinovirus** (con más de 100 serotipos que provocan entre el 30-40% de los episodios) y en menor medida Coronavirus (10-15%), virus Coxsakie, Parainfluenza, Influenza, Adenovirus y Virus sincicial (menos del 5% paca cada uno). Afecta fundamentalmente las vías respiratorias superiores, siendo de carácter autolimitado y generalmente estacional, cuya mayor incidencia acontece en otoño y primavera. Se caracteriza porque, tras un corto período de incubación (2-3 días), aparece congestión nasal con secreción mucosa, estornudos y tos, sequedad y dolor de garganta, laringitis, febrícula y cefalea, variando los síntomas según el grado de evolución. En niños pequeños pueden aparecer cefaleas y fiebre, siendo esta última infrecuente en el adulto (la persistencia del síndrome febril hace presagiar la presencia de un cuadro gripal). La inflamación catarral afecta particularmente a la nariz, faringe, senos nasales y laringe.

Cuando afecta a niños pequeños, en especial menores de 2 años, puede llevar connotaciones graves. Los niños en edad preescolar suelen introducir la infección en el seno de la familia. El carácter autolimitante del proceso hace que se resuelva favorablemente en un período variable de 4 a 10 días. Durante este lapso, existe una profusa secreción serosa y estornudos reiterados que pueden provocar desde irritación hasta excoriaciones en las fosas nasales o en el labio superior.
La secreción va tornándose más espesa y mucopurulenta en la medida que evoluciona la enfermedad. Algunos síntomas, como por ejemplo la tos, pueden persistir después que la crisis del resfriado haya sido superada. Las complicaciones suelen ser raras, y aparecen como cuadros inflamatorios de órganos o estructuras anexas: sinusitis, adenoiditis, faringitis, laringitis, traqueítis y bronquitis.
La clínica del resfriado común producida por rinovirus no se puede diferenciar de la producida por otros virus. Muchas patologías graves (sarampión, difteria, faringitis estreptocócica, meningitis, etc.) causan sintomatología catarral de las vías respiratorias en su inicio, por lo que pueden confundirse con el resfriado común. La diferenciación estará dada por la diferente evolución de cada patología.
El resfriado es una virosis fácilmente transmisible, principalmente por vía aérea, a través de microgotas de saliva, pero también puede ocurrir a través de las manos y el contacto con objetos. Los virus se eliminan por las secreciones respiratorias desde un día antes del comienzo de los síntomas hasta 6 días después del mismo. En algunos casos, puede producirse una sobreinfección bacteriana que puede ocasionar sinusitis, otitis, y traqueobronquitis. Entre los virus más comunes productores de resfriados figuran:

- Picornavirus: Rinovirus (más de 100 serotipos)
- Paramixovirus: Parainfluenza 1, 2 y 3, Virus Sincitial Respiratorio
- Mixovirus: Gripe A y B
- Coronavirus
- Reovirus
- Adenovirus


Rinovirus

Tratamiento

Al tratarse de una enfermedad de tipo viral, **no existe tratamiento específico**; de ahí, que éste vaya dirigido a atenuar sus principales síntomas o, en el mejor de los casos, a prevenir su aparición. En este sentido, las vacunas no siempre son efectivas y los descongestivos nasales tradicionales pueden acarrear algunos efectos adversos. Los principales grupos de drogas y principios activos empleados en su tratamiento incluyen:

Inmunomoduladores: El mejor tratamiento del resfriado es la prevención, lo cual se logra estimulando al sistema inmunitario. Entre las especies que cuentan con aval científico para ello destacan la **raíz** y la **parte aérea de equinácea** (*Echinacea purpurea* y *E. pallida*), los ***propóleos***, las especies ricas en **vitamina C** o ácido ascórbico, como ser los frutos de **acerola** (*Malpighia glabra*), **guayaba** (*Psidium guajaba*), **naranja** (*Citrus sinensis*), **limón** (*Citrus limon*), el pseudofruto de ***Rosa canina*** (escaramujo o cinorrodon).
El que contiene mayor concentración de vitamina C es la *acerola*, que proviene de un arbusto que crece en América Central y Norte de América del Sur. El jugo de sus frutos proporciona entre 1.5 a 4 g de vitamina C por cada 100 ml (varía dependiendo del almacenaje y de la época de cosecha). En menor medida le siguen la *guayaba* (180 mg/100 ml), la *naranja* (80 mg/100 ml) y el *limón* (30 mg/100 ml). El cinorrodon de *Rosa canina* puede tener un contenido en vitamina C de hasta el 1.7%. Una vez instalado el resfrío, la vitamina C solo logra atenuar los síntomas.


acerola

Diaforéticos: Las drogas diaforéticas son aquellas que administradas en infusión provocan sudoración, facilitando así la eliminación de toxinas y reduciendo la temperatura corporal. En general, se recomienda su empleo en caso de resfriados con febrícula y gripes. Si bien se ha estudiado en mayor o menor grado la composición química de las drogas utilizadas a tal efecto, en realidad se desconoce cuál o cuáles son los principios activos responsables de dicha actividad. Las más utilizadas son: la **flor de saúco** (*Sambucus nigra*), la **sumidad forida de ulmaria** (*Filipendula ulmaria*) y la **flor de tilo** (*Tilia platyphyllos* y *T. cordata*).


Sambucus nigra

Antipiréticos: En este grupo se incluye la corteza de ramas jóvenes o brotes del año de diferentes especies de **sauce**, tales como *Salix purpurea*, *S. daphnoides* y *S. fragilis* entre otras.

Antiinflamatorios: Las drogas que se relacionan a continuación se incluyen principalmente en formulaciones de preparados de uso tópico dirigidos a aliviar inflamaciones de la mucosa bucofaríngea (comprimidos, tabletas para ser disueltos lentamente en la boca o gargarismos) y de la mucosa nasal (sprays o preparados para inhalación). Entre las especies antiinflamatorias más importantes sobresalen: los **capítulos florales de la manzanilla** (*Matricaria recutita*), la **raíz de regaliz** (*Glycyrrhiza glabra*), la **hoja de salvia** (*Salvia officinalis*), el **rizoma de tormentila** (*Potentilla erecta*) y la **parte aérea de potentila** (*Potentilla anserina*), así como las proteínas proteolíticas **papaína** y **bromelaína**, procedentes del fruto de *Carica papaya* y del jugo de tallo y fruto de *Ananas comosus (piña)*.



Matricaria recutita



Potentilla erecta



Glycyrrhiza glabra

Otros: En los casos en que los resfriados se compliquen con accesos de tos se recurrirá a una serie de drogas vegetales **antitusivas o béquicas,** las cuales estarán sujeta al tipo de tos que presente el paciente. Las plantas antitusivas se verán en un capítulo aparte. Dentro de los **mucolíticos y expectorantes**, cobran importancia los derivados de la vasicina, alcaloide presente en la planta *Adhatoda vasica*: bromhexina, ambroxol (metabolito de la bromhexina) y adamexina (derivado del primero).
Finalmente, en aquellos casos en que los resfriados se compliquen con cuadros disneicos se podrá recurrir a drogas vegetales **broncodilatadoras**, tales como la hoja de *Ephedra sinica* (contiene *efedrina)*, la tintura elaborada con la hoja de belladona (*Atropa belladonna*) o especies ricas en teofilina (*Camellia sinensis*), todas ellas como coadyuvantes para facilitar la ventilación pulmonar y la eliminación de secreciones, en casos de tos congestiva u obstrucción de vías respiratorias.

RINITIS

Con el nombre de rinitis se designa el proceso de inflamación de la mucosa nasal, cuya etiología responde a factores microbianos, vasomotores o alérgicos (estacionales, perennes o polinosis), produciendo congestión, insuficiencia respiratoria leve, picazón o prurito, rinorrea y estornudos. Ataca tanto a adultos como a niños y su curso puede ser tanto agudo (hasta 21 días de duración) como crónico (superior a 21 días). Entre los factores predisponentes figuran los cambios climáticos bruscos, el exceso de humedad y el estrés, este último como mecanismo de alteración inmunológica.
En los casos de **rinitis aguda**, los cambios climáticos bruscos predisponen a la aparición de virus, los cuales se erigen en la causa más común en la infancia (en especial, en niños menores de 5 años), provocando en general 4-6 episodios anuales. El contacto con niños en guarderías y colegios es un factor de contagio importante. Las rinitis, ocasionalmente, puede experimentar complicaciones con bacterias (*Streptococcus* sp., *Haemophylus* sp.) y, en el caso que se prolongue por más de una semana, es posible la complicación con una sinusitis. Las rinitis alérgicas suelen presentarse en familias con predisposición atópica, y caracterizan por congestión, prurito naso-ocular, rinorrea y estornudos, que inician ante la presencia de un alérgeno (polen, pelos de animales, ácaros, alimentos), participando en el mecanismo de acción la IgE.



En las rinitis alérgicas existen cinco signos clásicos:
1) La característica arruga nasal horizontal en los niños mayores de cinco años producida por la tendencia reiterada a restregarse la nariz con la palma de la muñeca de abajo hacia arriba.
2) La línea de Denie, que es un pliegue profundo en la bolsa de los ojos.
3) La mucosa nasal edematizada y pálida (en las infecciosas no hay palidez sino rubor).
4) La rinorrea clara a modo de clara de huevo (signo típico de rinitis alérgica).
5) Estornudos en salvas.

El tipo de pólenes responsables de provocar reacciones alérgicas varía de una zona geográfica a otra. En la zona mediterránea de España, los pólenes de las gramíneas que suelen polinizar de abril a junio, son los responsables de numerosas rinitis y asmas. De igual modo la hierba *Parietaria judaica,* que florece de marzo hasta septiembre. Entre los árboles destacan el olivo en el sur de la península Ibérica y el abedul en el norte de Europa. En América del Norte, la mayor parte de las polinosis son debidas a la especie conocida como *ambrosía*, mientras que en Argentina, la especie más alerginizante es el plátano doméstico. Veamos a continuación una breve clasificación de los pólenes alerginizantes:

De gramíneas silvestres:
- *Cynodon sp* (grama)
- *Dactylis sp* (caracolillos)
- *Lollium sp* (ballico).
- *Phleum pratense* (timote, hierba timotea)



grama

De gramíneas cultivadas (cereales):
- *Avena sativa (avena)*
- *Secale cereale* (centeno)
- *Triticum sativum* (trigo)

De hierbas, malezas y flores:
- *Asteráceas en general*
- *Matricaria recutita (manzanilla)*
- *Parietaria judaica*
- *Plantago lanceolata* (llantén)
- *Taraxacum officinalis* (diente de león)



diente de león

Árboles ornamentales y frutales:
- *Betula alba* (abedul)
- *Corylus avellana* (avellano)
- *Fraxinus* sp (fresno)
- *Olea* sp (olivo)
- *Platanus acerifolia* (plátano ornamental)
- *Quercus* (encina)
- *Ulmus sp* (olmo)



Platanus acerifolia

Entre los ácaros más alerginizantes destaca *Dermatophagoides pteronyssinus,* que constituye la fracción más antigénica del polvo doméstico. Los antígenos responsables de las reacciones alérgicas son glucoproteínas excretadas con las deyecciones de los ácaros. Algunos estudios recientes han demostrado que la exposición a cantidades de alergeno superiores a 10 μg/g de polvo favorecen la aparición de asma en los hijos de padres atópicos. Los ácaros proliferan sobre todo en ambientes húmedos y cálidos. Moquetas, alfombras, bibliotecas, armarios de ropa y, sobre todo, colchones y almohadas son los lugares donde proliferan rápidamente los ácaros. Los más comunes son:

- *Dermatophagoides farinae*
- *Dermatophagoides micronae*
- *Dermatophagoides pteronyssinus*
- *Euroglyphus maynei*
- *Sytophilus granarium.*
- *Tyrophagus sp.*



Dermatophagoides pteronyssinus

Los hongos aerógenos constituyen otro grupo de alergenos cuya importancia real no es bien conocida debido a las dificultades que plantea su estudio. Entre ellos destacan:

- *Alternaria sp.*
- *Aspergillus sp.* (en especial *A. fumigatus)*
- *Botrylis sp.*
- *Cladosporium sp.*
- *Fusarium sp.*
- *Mucor sp.*
- *Penicillium sp.*
- *Pullularia sp.*
- *Stemphyllium sp.*



Aspergillus fumigatus

Finalmente, la pelambre de gatos, perros y ratas, como las plumas de aves, caspa de cabello, fluidos biológicos (orina y saliva de gato y ratas) pueden producir rinitis y hasta asma bronquial. Más raros son los casos de alergias provocados por pájaros, insectos, cucarachas, orugas y larvas.
En casos de rinitis alérgica, la citología nasal (extendido de hisopado nasal) permite reconocer una abundante cantidad de eosinófilos, mientras que en la rinitis infecciosa se observan neutrófilos. La sinusitis poliposa, la rinitis vasomotora y la hipertrofia de cornetes son **complicaciones** indeseables de la rinitis alérgica. La primera es tributaria de cirugía endoscópica nasosinusal y las otras dos se benefician notablemente con la crioterapia. En ambos casos, el tratamiento de la atopía debe llevarse a cabo. Otras eventualidades que pueden aparecer en el curso de rinitis son la formación de costras en el vestíbulo nasal (que incitan al rascado digital, el cual produce erosiones, excoriaciones y posteriormente sangrado), otitis, bronquitis y sinusitis.
En cuanto a las **rinitis crónicas**, las mismas pueden ser *hipertróficas* (con mucosa incrementada en su tamaño), o *atróficas*, las cuales suelen representar la fase final de otras rinitis como consecuencia de cirugías o cauterizaciones amplias, infecciones específicas (leishmaniasis, tuberculosis o sífilis nasal) o hiperventilación nasal post-cirugía funcional de fosas.
Una variante de la rinitis atrófica es la **ocena**, cuya atrofia está acompañada de costras, mal olor, fetidez, supuración crónica (estadíos iniciales), obstrucción nasal y cefalea. Se le atribuye como causa a los gérmenes de Pérez y Belfanti, pero no está confirmado.

Tratamiento

El tratamiento de las rinitis es fundamentalmente **sintomático y preventivo de sobreinfecciones**, lo cual se consigue, por un lado, mediante la administración de preparados para inhalación o sprays nasales a base de **aceites esenciales** con **actividad antiinflamatoria** (pore ejemplo manzanilla común) y/o **antiséptica** y **fluidificante de las secreciones** (menta, eucalipto, pino, esencia de trementina), y por otro lado con **inmunomoduladores** (parte aérea y raíz de equinácea). El empleo ocasional de un descongestionante nasal como es la **efedrina** proporciona una mejora transitoria del paciente. Respecto a los tratamientos convencionales con productos sintéticos (clorfeniramina, loratadina, desloratadina) en algunos casos pueden generar somnolencia. Vale destacar aquí que se ha prohibido en muchos países el empleo de la *fenilpropanolamina*, la cual ha sido señalada como responsable de casos de derrames cerebrales, en especial en uso prolongado (tener en cuenta que esta sustancia fue ampliamente utilizada en formulaciones adelgazantes durante las décadas del ’70 y ’90).

Dosis y formas de empleo de especies útiles en resfríos y rinitis

Especie	Parte Usada	Tisana	E.Seco (5:1)	Tintura (1:5)
Equinácea	Raíz-P. Aérea	1g c/ 150 ml	500 mg-1 g/día	En etanol 55%, 2-6 ml/día
Manzanilla	Inflorescencias	3 g/150 ml	Hasta 1 g/día	50 gotas 3 v/día
Regaliz	Raíz	20-30 g/l	Hasta 1 g/día	40 gotas 3 v/día
Salvia	Hojas	20 g/l	Hasta 1 g/día	50 gotas 3 v/día
Sauco	Flores7frutos	4 g/150 ml	Hasta 2 g/día	15-25 ml/día
Tormentilla	Rizoma	4-6 g/día	500 mg/día	30 gotas 3 v/día

SINUSITIS



La sinusitis es un proceso infeccioso (en la gran mayoría de los casos), cuyo curso puede ser agudo o crónico, y que afecta a uno o más senos paranasales. Éstos son estructuras huecas que cumplen la función de calentar, humedecer y filtrar todo el aire que penetra en ellos, mejorar la resonancia de la voz y disminuir el peso del cráneo. De acuerdo a la localización se clasifican en: *frontales, maxilares, etmoidales* y *esfenoidales.*
El síntoma predominante es el dolor localizado en los propios senos, el cual se intensifica al agachar la cabeza o al acostarse. Cuando el foco se localiza en los senos frontales, genera un dolor superciliar que implicará realizar un diagnóstico diferencial con cefaleas o migrañas. Entre los síntomas que pueden acompañar (o no) al cuadro inicial figuran: *tos, fiebre y escalofríos*. La presencia de moco color verdoso como secreción mucosa nasal no es infrecuente.
La **sinusitis aguda** es causada por infección bacteriana o polimicrobiana, generalmente como complicación tras un fuerte resfriado. En el 70% de los casos los gérmenes involucrados son *Streptococcus pneumoniae y Haemophylus influenzae*, en tanto el 30% restante pueden deberse a *Moraxella catarrhalis, Staphylococcus pyogenes* o *Staphylococcus* sp. La sinusitis aguda puede permanecer por más de 30 días, y se presenta con cefalea, secreción mucopurulenta y fiebre. Ocasionalmente, aparece epistaxis, tos, alteraciones olfativas (hiposmia, anosmia), dolor al masticar, afonía y malestar general.
La **sinusitis crónica** puede deberse tanto a infección bacteriana como fúngica, pero también puede obedecer a una complicación de una enfermedad crónica (por ejemplo, asma bronquial). Comúnmente, se observa secreción post-nasal purulenta, congestión y cefalea. Otros síntomas menos habituales son: tos, halitosis y rinorrea crónica. Para realizar un diagnóstico acertado, se recurrirá al examen clínico, observación de la mucosidad, radiología (frontonasoplaca) o tomografía computada. A nivel sanguíneo, resulta importante efectuar una determinación cuantitativa de inmunoglobulina, ya que puede haber anormalidades en este sistema y traer como consecuencia una sinusitis crónica.

Tratamiento

El tratamiento debe estar orientado a proveer un adecuado drenaje de los senos paranasales y a la erradicación de la infección local y/o sistémica. Las infecciones de los senos paranasales generalmente requieren de una combinación de medicamentos. Además de un antibiótico adecuado, cuando se ha demostrado que la sinusitis está relacionada con una infección bacteriana, se puede recetar algún preparado que contribuya a mantener abiertos los conductos de drenaje de los senos, reduciendo la obstrucción y controlando la alergia. Puede tratarse de un descongestionante, un mucolítico o un broncodilatador. Así, las inhalaciones con preparados de **manzanilla común** *(Chamomilla recutita)* producen un efecto descongestivo y antiinflamatorio útil. Como mucolítico, se aconseja la **raíz de regaliz** *(Glycyrrhiza glabra)*. Entre los medicamentos broncodilatadores tradicionales, se optará por la **efedrina** o **teofilina** (tomando los recaudos necesarios de sus efectos adversos y contraindicaciones).
En el manejo de las sinusitis crónicas, al tratarse de un proceso de varias semanas de evolución, es muy probable que el paciente haya recibido un gran número de medicamentos sin éxito. De ahí, que recetar un primer grupo de antibióticos (penicilina o amoxicilina) que suele carecer de utilidad, por lo que se debe pensar en un segundo grupo (cefalosporina o trimetoprima + sulfametoxazol). Dados los efectos adversos e intolerancia de estos fármacos, pueden resultar muy útiles algunos **aceites esenciales** de potente **actividad antiséptica**, como el aceite esencial de **tomillo** (*Thymus vulgaris*, *T. zygis*) activo frente a gérmenes tanto grampositivos como gramnegativos, el aceite esencial de las acículas de **pino** (*Pinus pinaster*), la **esencia de trementina** purificada (*Pinus* sp.) o el **alcanfor** (*Cinnamomum camphora*). La duración del tratamiento de la sinusitis aguda debe ser de al menos 10-14 días y la de la sinusitis crónica de 3-4 semanas.

FARINGITIS



Se trata de un proceso infeccioso de la faringe que generalmente provoca inflamación, dolor y afonía. Puede ser causado por una variedad de microorganismos, ya sean virus o bacterias. Entre los virus más comunes se encuentran los causantes de resfriados y gripe (virus de la influenza) y el adenovirus. Sólo en casos muy puntuales puede ser producida por mononucleosis y VIH, entre otros. Entre los agentes bacterianos, se incluye el estreptococo del grupo A, que produce la faringitis estreptocócica, además de *Corynebacterium sp., Arcanobacterium sp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia pneumoniae* y otros. En un 30% de los casos no se identifica ningún germen.
La faringitis tiene una incidencia predominantemente estacional, siendo los meses invernales los de mayor morbilidad. Los agentes virales suelen ser los más frecuentes, en tanto que las faringitis estreptocócicas se consideran una afección grave dada sus implicancias y complicaciones intraorgánicas que pueden generar, a saber: fiebre reumática aguda, insuficiencia renal, bacteriemia y el síndrome de shock tóxico por estreptococo.
La clínica de la faringitis cuenta con un síntoma capital que es el **dolor de garganta** y secundariamente la dificultad para deglutir. La aparición de mucosidad es típica de las faringitis virales. En los casos en que el agente etiológico es el estreptococo, pueden aparecer fiebre y adenopatías en el cuello. Si existe sospecha de faringitis estreptocócica, se puede realizar un examen para estreptococo y/o un cultivo por frotis de la garganta. Se pueden llevar a cabo cultivos adicionales de fauces y/o exámenes de sangre de acuerdo con el microorganismo que se sospeche (por ejemplo, mononucleosis, gonorrea, etc.).

Tratamiento

El tratamiento depende de la causa subyacente. Las infecciones virales suelen ser autolimitantes y se manejan con medidas de soporte tales como: gárgaras con agua caliente y sal, hidratación, y administración de preparados **emolientes** (drogas mucilaginosas), **antisépticos** (aceites esenciales), **antiinflamatorios** (aceite esencial y extracto hidroalcohólico de manzanilla común) y **astringentes** (drogas con taninos), que se recomiendan tanto en caso de faringitis crónica como aguda, así como en tonsilitis. Estos productos intervienen en la formulación de gargarismos y de comprimidos para ser disueltos lentamente en la boca. Particularmente, el lavado repetido de la garganta realizado de forma enérgica alivia el dolor y tiene un efecto claramente positivo en el proceso de curación. La terapia antibiótica está indicada, siempre y cuando se diagnostique una faringitis estreptocócica.
Entre los **emolientes** más eficaces en cuadros de faringitis se hallan los **mucílagos** del **liquen de Islandia** (*Cetraria islandica*), **parte aérea de llantén** *(Plantago lanceolata*), **raíz de malvavisco** (*Althaea officinalis*), **hoja de tusílago** (*Tusilago farfara*) y **flor de gordolobo** (*Verbascum thapsus*).
Por su acción **astringente** y, a menudo, **antiinflamatoria**, los preparados a base de **taninos** también están indicados en el tratamiento de inflamaciones leves de la cavidad oral y zona faríngea. Existen numerosas drogas cuyos extractos contienen taninos en concentraciones más o menos elevadas, y son útiles en el tratamiento de la faringitis. Algunas de las más empleadas son: el **rizoma de tormentila** (*Potentilla erecta*) y la **parte aérea de potentila** (*Potentilla anserina*), o la **corteza de roble** (*Quercus robur*).
En las faringitis infecciosas multirresistentes a antibióticos, puede ser útil el empleo de **bardana** (*Arctium lappa*). Diferentes extractos de la **raíz** han evidenciado actividad inhibitoria *in vitro* frente a gérmenes gramnegativos *(Escherichia coli, Shigella flexneri* y *S. sonnei)*, en tanto que los procedentes de **flores y hojas** son efectivos tanto frente a gramnegativos como grampositivos *(Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Mycobacterium smegmatis).* En este último caso, se ha señalado a la arctiopicrina como el compuesto más activo. Por ello, se recomienda la tintura de bardana en el tratamiento de las infecciones bucofaríngeas con flora patógena mixta, bloqueando así el traspaso hacia niveles inferiores (tractos respiratorio y digestivo).

Fórmulas Útiles

Fórmula inmunoestimulante

E.S. (5:1) de tomillo................. 100 mg
E.S. (5:1) de equinácea............. 200 mg
E.S. (5:1) de regaliz.................. 50 mg
Ácido ascórbico........................ 100 mg

Indicación: Prevención de resfríos, gripes.
Dosis: 1 cápsula 2 veces al día.

Fórmula mucolítica-expectorante

E.F. (1:1) de líquen de Islandia........ 5 g
E.F. (1:1) de manzanilla.................. 5 g
E.S. (1:1) de llantén.................... 15 g
Ácido ascórbico............................ 0,5 g
Jarabe de malvavisco c.s.p............ 100 g

Indicación: Faringitis, laringitis, resfríos.
Dosis: 1 cuch. Sopera cada 8 hs.

Gel para sinusitis y rinitis

Ext. Glic. de eeucalipto.............. 5 g
Ext. Glic. de pino……………... .5 g
Ext. Glic. de harpagofito……... 5 g
Aceite esencial de eucalipto........ 0,1 g
Gel neutro de absorción c.s.p..... 30 g

Dosis: 2-3 aplicaciones diarias.

Gotas nasales para rinitis aguda

Ext. Fluido de eufrasia.................. 10 ml
Ext. Fluido de hisopo.................... 10 ml
Ext. Fluido de tomillo.................. 10 ml
Glicerol....................................... 10 ml

Dosis: 2-4 gotas en cada fosa nasal.
Aplicar 2-3 veces al día.



TOS

Constituye uno de los síntomas más frecuentes e importantes de las enfermedades del tracto respiratorio, estando caracterizado por la contracción sinérgica y convulsiva de los músculos espiratorios torácicos y abdominales. Se puede decir que no siempre la aparición de tos obedece a un cuadro patológico, ya que cerca del 23% de las personas sanas, no fumadoras, tiene tos, con o sin expectoración, cuando se levanta por la mañana. La tos inicia con una rápida inspiración (de intensidad superior a la del volumen corriente) seguida de un cierre de la glotis (alrededor de 0.2 segundos) y un brusco aumento de la presión pleural y abdominal.
Se trata de un acto reflejo provocado por estímulos que pueden provenir del interior o del exterior de las vías respiratorias, donde las terminales nerviosas irritadas envían la información por la médula espinal al centro bulbar de la tos a través de los nervios laríngeo superior y neumogástrico. La respuesta es precisamente la tos, cuya vía eferente trascurre por el neumogástrico hacia la laringe, tráquea y bronquios y, por medio del nervio frénico, llega hasta el diafragma. En el acceso de tos existen tres fases:

a) *Fase de inspiración o carga*: determinada por una inspiración profunda con cierre de glotis.
b) *Fase compresiva*: dada por la contracción articulada de los músculos respiratorios (intercostales, abdominales y diafragmáticos) que expulsarán el aire contenido durante la respiración, manteniéndose la glotis cerrada.
c) *Fase de expulsión*: Aquí subyace una brusca apertura de la glotis, que permite la salida del aire a gran velocidad desde las vías respiratorias periféricas, generando un sonido característico vibrátil en cuerdas vocales, como acompañante de la tos.

Cuando los estímulos son puramente irritativos o provienen del exterior de las vías respiratorias la tos es **no productiva**. En cambio, si los estímulos se producen dentro de las vías respiratorias con la finalidad de expulsar secreciones o cuerpos extraños, se trata de tos **productiva**.
Sus causas son muy variadas, razón por la cual es un síntoma altamente inespecífico. No obstante ello, es importante determinar el *tiempo de instauración* (incipiente o aguda, y crónica), la *frecuencia* (diaria o esporádica, diurna o nocturna), la *intensidad*, la *productividad* y la *tonalidad*.
La tos de predominio estacional (primavera-otoño) puede indicar la existencia de hiper-reactividad bronquial, cuya etiología comúnmente responde a agentes alergénicos (polen). En cambio, la tos de inicio otoñal-invernal, con más frecuencia obedece a agentes microbianos (virus de la gripe, *Haemophylus*, etc). La tos nocturna es característica de los pacientes afectados de cardiopatía izquierda, mientras que los cambios repentinos en la frecuencia o tonalidad pueden hacer sospechar patologías más importantes (tumores). Ciertos fármacos antihipertensivos (por ej. enalapril) suelen producir frecuentemente accesos de tos como efecto adverso.
En síntesis, las causas de tos se pueden resumir de la siguiente manera:

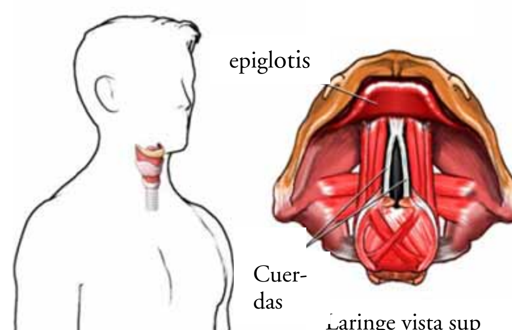
Enfermedades de origen otorrinolaringológico (nariz, garganta y oído) y pulmonar (agudo o crónico)
Afección del conducto auditivo externo o del tímpano (donde existen receptores para la tos).
Presencia de sinusitis, rinitis o amigdalitis.
Cardiopatía izquierda.
Irritación de las vías aéreas superiores (agentes alérgenos).
Tumores de pulmón
Fármacos (enalapril y derivados)
Otras causas: cuerpos extraños, alimentos en la tráquea, tabaquismo, psicógena (nerviosa), etc.

Desde el punto de vista terapéutico, generalmente la tos productiva no debe ser tratada ya que se trata de un mecanismo de defensa del organismo (mecanismo de limpieza) a la vez que aclara el accionar mucociliar alterado. En cambio, la tos seca puede ser manejada de dos formas:

a) se la completa con medidas que la hagan productiva (en especial cuando se trata de secreciones muy viscosas o encajadas en la porción terminal de los bronquios) incrementando las secreciones y disminuyendo su viscosidad con **mucolíticos y expectorantes**, y
b) se la suprime (cuando impide el descanso del paciente, genera fatiga, produce colapsos vasculares, etc.) mediante **antitusígenos**, **antiespasmódicos de vías respiratorias** o **emolientes.**

Tos no productiva: Laringitis, Tos ferina

La **laringitis** es la inflamación de la laringe que afecta al tejido mucoso que la reviste en su interior y que, generalmente, está asociada con ronquera o pérdida de la voz debido a inflamación concomitante de las cuerdas vocales. La forma más común de laringitis es ocasionada por un virus y en menor medida por bacterias (como complicación de un resfriado común, bronquitis, tabaquismo, estados gripales o neumonía).
La tos seca es un síntoma frecuente. Sólo en algunas formas infantiles puede asociarse obstrucción al flujo aéreo (crup, epiglotitis).
Con mucha menor frecuencia, las laringitis son originadas en pólipos laríngeos, parálisis laríngea (síndrome de Horner), cambios premalignos de la mucosa vocal, tumores malignos, alergias y traumatismos. Debido a que la mayoría de las laringitis son de origen viral, no se recomienda generalmente el tratamiento con antibióticos. Evitar hablar es útil para la voz y para reducir la inflamación de las cuerdas vocales. Los humidificadores pueden aliviar la sensación de aspereza que algunas veces se asocia con la laringitis.



Laringe vista sup

La **tos ferina** (o pertussis) es una enfermedad infecciosa aguda del tracto respiratorio, que afecta principalmente a la niñez, siendo producida por el agente *Bordetella pertussis*, el cual produce una toxina que puede ocasionar necrosis y ulceración en el tracto bronquial, dando lugar a típicos ataques de *tos paroxística*. El principal síntoma está vinculado con crisis repetidas y severas de tos seca. Suele ser leve en adolescentes y adultos, pero grave en los bebés (es el grupo más expuesto) quienes se contagian de niños mayores o adultos.
La tos ferina empieza como un resfriado común, con mucosidad en la nariz, estornudos, febrícula y tos que lentamente va empeorando. Transcurridas 1-2 semanas, la tos se hace reiterativa, pudiendo perdurar más allá de las seis semanas.En los bebés, los ataques de tos pueden ser tan severos que les impide comer, beber, o respirar. Entre los ataques sofocantes de tos la persona parece estar bien y sana. Algunos bebés pueden complicar el cuadro con dificultades respiratorias que les pueden llegar a producir apnea y paro respiratorio. Los adultos, adolescentes y niños vacunados frecuentemente tienen síntomas más leves, parecidos a los de la bronquitis y el asma.

Tratamiento El tratamiento de la **tos seca** es sintomático: por disminución de la irritación local, por supresión periférica o por supresión a nivel central, lo cual se consigue mediante preparados a base de drogas emolientes, mucilaginosas o antiespasmódicas, destacando entre los principios activos los aceites esenciales, la efedrina, la codeína y la noscapina.
En el caso particular de la **tos ferina**, los síntomas pueden mejorar al abordarlos con fitoterapia, existiendo incluso dos especies que han demostrado actividad inhibitoria *in vitro* frente a *B. pertussis*, tales los casos de *Grindelia robusta* (su fracción resinosa) y *Tussilago farfara*. Desde el punto de vista farmacológico, el tratamiento consiste en la administración de antibióticos durante un cierto tiempo, aunque los síntomas clínicos en la fase paroxística no responden bien a los mismos. Por ello, está indicada la utilización de drogas vegetales calmantes de la tos, tales como la parte aérea de drosera *(Drosera rotundifolia)* y la sumidad florida de tomillo *(Thymus vulgaris)*, cuya asociación es muy efectiva en este caso.



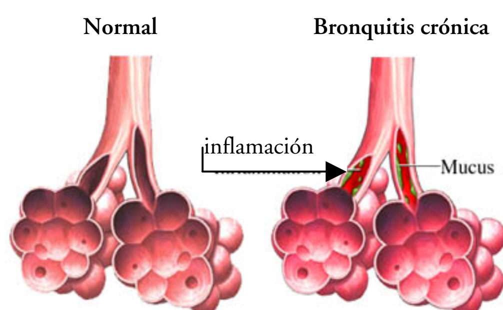
La **drosera**, se indica en forma de infusión al 2%, dejando infundir 10 minutos, y administrando luego 3-4 tazas al día. En forma de extracto seco (4:1) se adminsitra a razón de 500 mg/día, repartido en 2-3 tomas. El **tomillo** se administra en infusión al 5%, dejando infundir 25 minutos, y administrando 2-3 tazas al día. En extracto seco (10:1) se administra hasta 1 g/día, repartido en 2-3 tomas. Tanto la grindelia como el tusílago son una buena opción a los antibióticos.



Tos productiva: Traqueítis, Tráqueobronquitis, Bronquitis

La **traqueítis** es la inflamación de la tráquea caracterizada por presentar dificultad respiratoria acompañada por una tos perruna (común en bebés y en niños) ocasionada por agentes virales (los más frecuentes), bacterianos y alérgenos. Se la conoce también como crup viral, laringotraqueobronquitis aguda o crup espasmódico. La palabra *"crup"* deriva de un vocablo alemán indicativo de "inflamación laríngea". El crup caracterizó hace muchos años por ser una complicación de la difteria. Hoy día puede ser causado por inhalación de algún cuerpo extraño o desencadenado por reflujo gástrico. Es más frecuente en niños entre los 6 meses y los 3 años de edad.
El 75% de los casos es causado por el virus de la Parainfluenza, y en menor medida por el virus sincicial respiratorio (VRS), el virus del sarampión, el adenovirus y el virus de la influenza A y B. Una bacteria que también puede causar crup es *Haemophylus influenzae.* La tos es muy característica (de tipo estridente, remedando el aullido de las focas), estando precedida generalmente por un estado gripal. A medida que la tos se hace cada vez más frecuente, el niño puede presentar dificultad respiratoria o estridor. El cuadro empeora de noche. El aire fresco o el vapor pueden ayudar a reducir la inflamación de la laringe y mejorar los síntomas. Por lo general, el crup dura de 5 a 6 noches, siendo las dos primeras las peores.
El tratamiento en el hogar consiste en someter al niño a inhalaciones de vapor. Lo mejor es utilizar un nebulizador de aire fresco, o también someterlo a una ducha caliente en un cuarto de baño cerrado. Algunas veces, sacar al niño al aire fresco de la noche puede ayudar. En casos de traqueítis el suministro de drogas antitusígenas queda supeditado exclusivamente a evitar complicaciones disneicas por los accesos reiterados de tos. Las *drogas mucilaginosas* (por ejemplo: raíz de malvavisco, parte aérea de llantén) y *antiespasmódicas* (sumidad florida de tomillo, parte aérea de drosera, sumidad de grindelia) pueden resultar de utilidad.

Bronquitis. Se trata de la inflamación de los bronquios pudiendo tener un curso agudo o crónico. Los casos agudos se desarrollan desde más allá de la región subglótica hasta los bronquiolos terminales. Cuando el proceso involucra la tráquea, se denomina **tráqueobronquitis**. La mayoría de las veces, las bronquitis agudas se originan en una infección viral (50% - 90 %), otras en infecciones bacterianas y, con menor frecuencia, por agentes irritativos (gases tóxicos, polvo, humos, etc). Durante el proceso ocurre edema de la mucosa y la aparición de un exudado mucopurulento que inicia la descarga de tos. Suelen ser de carácter autolimitado y, salvo condiciones de riesgo, vuelven en pocos días a la normalidad, quedando nuevamente estériles las vías aéreas inferiores.



La incidencia es mayor en los meses del invierno, siendo el factor de riesgo más habitual el tabaquismo lo que acarrea que el cuadro clínico se prolongue y agrave y, de tratarse ya de un paciente con EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), se transforma en una exacerbación del proceso de base, que será tratado por separado. Desde el punto de vista infeccioso, en adultos prevalecen los adenovirus, rinovirus, *Myxovirus influenzae A* y *B* y *Para-influenzae 1* y *2.*
En niños son más frecuentes el VSR y el *Paramyxovirus influenzae.* En cambio, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* tienen poca incidencia, al igual que los gérmenes que se encuentran más en las exacerbaciones de los pacientes con EPOC *(Streptococcus pneumoniae, Haemophylus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*).
El cuadro clínico, en general, se caracteriza por presentar febrícula, tos y transcurridos unos días expectoración, la cual puede ser mucopurulenta según sea de origen bacteriano o viral. La **bronquitis crónica** se define como la aparición de tos y expectoración durante más de 3 meses al año, por más de 2 años consecutivos. Paralelamente a ello, acontece un estrechamiento de la luz de las vías respiratorias, con formación de tapones mucosos, pudiendo dar lugar a infecciones respiratorias secundarias. El paciente experimenta en estos casos hipoventilación alveolar, hipercapnia e hipoxia. Ocasionalmente, se presenta hipertensión pulmonar secundaria que puede conducir a una insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale). En grandes fumadores la bronquitis crónica se asocia a enfisema, lo que en conjunto se ha dado en denominar Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
El tratamiento de la *bronquitis aguda* en un sujeto previamente sano, no incluye antibióticos, siendo suficiente el empleo de algún febrífugo, mucorregulador y cierto reposo, debido al carácter autolimitante de la afección. El tratamiento en las *bronquitis crónicas* va dirigido a aliviar la tos con *antiespasmódicos de fibra lisa* (sumidad florida de *tomillo*, parte aérea de *drosera*, sumidad de *grindelia*, *bálsamo de Tolú)* y *emolientes* (raíz de *malvavisco*, flor de *gordolobo,* hoja de *tusílago*, parte aérea de *llantén, liquen de Islandia*). Asimismo resulta indispensable *incrementar y fluidificar la expectoración* (drogas con saponinas, aceites esenciales, jarabe de ipecacuana, etc), *dilatar el calibre*

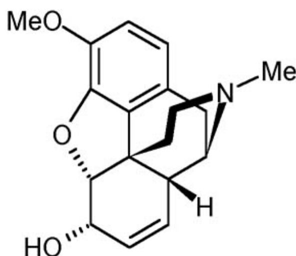
bronquial (efedrina, tintura de hoja de belladona, teofilina y *combatir los agentes infecciosos* que hayan originado el proceso (drogas con aceites esenciales s). En Argentina y Brasil, se pueden mencionar dos drogas muy importantes dada su raigambre e inserción en la medicina popular: la **hoja de guaco** (*Mikania glomerata*) cuyas cumarinas ejercen una muy buena actividad broncodilatadora y espasmolítica; y la **hoja de ambay** (*Cecropia pachystachya*), con fuerte actividad espasmolítica y moderadamente broncodilatadora.

DROGAS ANTITUSIVAS

De acción sobre el SNC: Antitusígenos

En este grupo se incluyen aquellas drogas y principios que actúan directamente deprimiendo o inhibiendo el centro bulbar de la tos. Son útiles en caso de **tos no productiva**. Entre ellos se encuentran algunos alcaloides del opio *(Papaver somniferum)*, siendo por lejos el más eficaz la **codeína**, uno de los alcaloides más utilizados en terapéutica. Químicamente, se trata del éter metílico de la morfina. Es menos analgésico, produce menor depresión respiratoria y posee menor poder de adicción que aquella.

La codeína (también conocida como *metilmorfina)* puede producir algunas reacciones adversas, como por ejemplo: náuseas, ya que estimula la zona receptora del gatillo en el bulbo raquídeo, próxima al centro de la tos; tambioén puede generar sedación o letargo, especialmente cuando se administra conjuntamente con antihistamínicos o anticolinérgicos. También son frecuentes el estreñimiento, ya que disminuye el peristaltismo intestinal, y depresión respiratoria a dosis elevadas. Está contraindicada su administración a pacientes asmáticos, ya que puede producir broncoconstricción y reducción de la secreción bronquial. La dosis de codeína por vía oral en adultos es de 15-30 mg cada 4-6 horas. En niños muy pequeños es preferible no utilizarla (se prefiere el dextrometorfano) o, de hacerlo, se aplica en dosis muy bajas: 3 mg en menores de un año y 6 mg en niños de 1-5 años. Se puede administrar sola o bien asociada a otras drogas o principios activos, como tintura de ipecacuana, agua destilada de laurel cerezo, extractos de drosera, de grindelia y bálsamo de Tolú, entre otros.



codeína

En ocasiones, también se utilizan en terapéutica algunos derivados semisintéticos de la morfina con acción antitusígena, como por ejemplo: **dihidrocodeína, etilmorfina** y **folcodina**. Esta última, si bien posee una potencia antitusígena similar a la codeína, tiene un efecto más prolongado, y puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria. No constipa ni genera fármacodependencia. La dosis en niños es de 5 mg cada 4 horas y en adultos es de 10 mg cada 4 horas.

La **noscapina** es otro alcaloide antitusígeno del opio, menos potente que la codeína. Tiene la ventaja de no atravesar la barrera hematoencefálica y por ende no producir acciones opiáceas (depresión respiratoria, dependencia), razón por la cual está especialmente indicada en Pediatría. A dosis elevadas puede ocasionar náuseas y vómitos. La dosis por vía oral en adultos es de 15-30 mg cada 6-8 horas; mitad de dosis en niños entre 6 y 12 años.

Otras drogas que presentan actividad a nivel del SNC son los alcaloides presentes en las hojas del **laurel cerezo** *(Prunus laurocerasus)*, aunque su empleo ya es muy poco frecuente. El alcaloide prunasósido sería el más activo, presentando además eefcto espasmolítico. La trituración de las hojas hace que se libere, por acción enzimática de la emulsina, *ácido cianhídrico, aldehido benzoico* y *glucosa*. En altas dosis puede generar parálisis del centro respiratorio bulbar debido a la acción del ácido cianhídrico. La droga (hojas) se emplea para preparar agua destilada de laurel cerezo (1/1000 de ácido cianhídrico) para el combate de la tos espasmódica, o también como estimulante respiratorio. La dosis es de 20-40 gotas/dosis, 3-4 veces al día.

De manera similar se emplean las **almendras amargas** *(Prunus amygdalus),* cuyo alcaloide (amigdalósido) es hidrolisado por acción de la emulsina, generando *ácido benzoico, ácido cianhídrico* y *glucosa.* Se emplea como sedante, antitusígeno y espasmolítico. La dosi es igual a la del laurel cerezo. Como ya se ha expresado, tanto el laurel cerezo como las almendras amargas prácticamente no se emplean más.

De acción Periférica

Representan el grupo más numeroso y actúan por diversos mecansimos. Se incluyen aquí drogas y principios **antiespasmódicos de fibra lisa** (Tabla 2), **emolientes** (Tabla 3) y **mucolíticos y expectorantes** (Tabla 4). Una misma droga o principio puede tener más de una de estas acciones, por ello resulta difícil establecer grupos bien definidos. Se utilizan, fundamentalmente, en caso de *tos espasmódica, tos ferina, laringitis, traqueítis, bronquitis crónica, asma bronquial,* etc. La mayoría actúa facilitando la expulsión de la secreción tráqueo-bronquial en aquellos procesos en que se encuentra alterada, siendo a menudo aconsejable administrar conjuntamente un broncodilatador.

ANTIESPASMÓDICOS DE FIBRA LISA

Tabla 1. Principales drogas vegetales antitusivas antiespasmódicas.

Droga	Origen botánico	Principios activos
Sumidad florida de tomillo	*Thymus vulgaris* *Thymus zygis*	Aceite esencial, flavonoides
Parte aérea de drosera	*Drosera rotundifolia* *Drosera intermedia* *Drosera longifolia*	Naftoquinonas
Sumidad de grindelia	*Grindelia robusta*	Resina, saponinas
Hoja y leño de hiedra	*Hedera helix*	Saponinas
Hoja de ambay	*Cecropia pachystachya*	Flavonoides

Tomillo

El tomillo es muy empleado en casos de tos irritativa y espasmódica, así como en asma y bronquitis. La droga está constituida por la sumidad florida (hojas terminales y flores, separadas de los tallos previamente desecados), tanto de *Thymus vulgaris* L. como de *T. zygis* L. o una mezcla de ambas especies. Debe contener como mínimo un 1.2% de aceite esencial rico en fenoles (mínimo 40% de **timol y/o carvacrol**), responsables de la acción antiséptica y expectorante, y flavonoides, a los cuales se debe la acción espasmolítica.

La acción antitusiva es debida a la sinergia de acción entre componentes de su aceite esencial, los cuales estimularían los receptores -2 de tráquea, y flavonoides derivados el luteol (en tráquea inhiben la fosfodiesterasa, incrementando el AMP cíclico intracelular). Los fenoles *timol* y *carvacrol* fluidifican la secreción mucosa al mismo tiempo que estimulan el movimiento de los cilios bronquiales facilitando su eliminación y, por tanto, la expectoración. Además, poseen actividad antimicrobiana tanto frente a gérmenes grampositivo como gramnegativo, debido a que actúan sobre la membrana bacteriana.



Thymus vulgaris

Los flavonoides, en particular las **flavonas metoxiladas** presentes en los extractos fluidos de tomillo, son los principales responsables de la actividad espasmolítica de la droga que se manifiesta especialmente a nivel de bronquiolos. Se utiliza por vía interna en infusión, extracto fluido y tintura, ya sea sola o asociada a otras drogas.

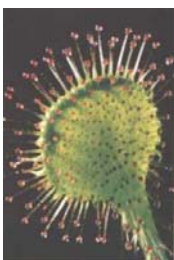
Posología (ESCOP):

En adultos y niños mayores de 1 año, se indica la infusión (1-2 g de droga seca por taza) o la cantidad equivalente de droga fresca, varias veces al día. Niños menores de 1 año, 0.5-1 g por taza.

Como extracto fluido se ha de calcular la dosis de acuerdo con la dosis de droga recomendada en la infusión, tanto en los niños como en los adultos. Finalmente la tintura (1:10 en 70% etanol) se dosifica en base a 40 gotas hasta tres veces al día.

Drosera

Se trata de una pequeña planta insectívora, cuya droga está constituida por las partes aéreas y subterráneas desecadas de diferentes especies del género *Drosera*: *D. rotundifolia* L., *D. longifolia* L., *D. intermedia* Hayne, *D. ramentacea* Burch ex Harv. et Sound., *D. madagascariensis* DC y *D. peltata* Smith. Esta diversidad de especies es debida al hecho de que las de origen europeo (las tres primeras) se hallan en peligro de extinción, razón por la cual se importan otras procedentes de África (*D. ramentacea* y *D. madagascariensis*) y de Asia (*D. peltata*).



Sus principios activos son derivados 1,4-naftoquinónicos, entre los cuales se encuentran la 7-metiljuglona, la **plumbagina** y la droserona. El contenido tanto cualitativo como cuantitativo en naftoquinonas es distinto en las diferentes especies de drosera, razón por la cual es fundamental controlar la identidad botánica de la droga para establecer la posología adecuada en cada caso. Según la Comisión E de Alemania la droga contiene un 0.14-0.22% de derivados naftoquinónicos, calculado como *juglona* y referido a droga anhidra. No obstante, la droga procedente de *D. madagascariensis* presenta un 0.006-0.06% de naftoquinonas constituidas principalmente por *7-metiljuglona,* en tanto que la droga procedente de *D. peltata* contiene un 0.3-0.6% de naftoquinonas en su mayor parte correspondientes a plumbagina.

Posee acción espasmolítica de vías respiratorias y acción antibacteriana, siendo sus principales indicaciones: tos no productiva y paroxística, laringitis, bronquitis. Es especialmente útil para combatir las crisis de tos que se produce en la *tos ferina*, ya que disminuye su duración y frecuencia. En este caso es efectiva la asociación con extracto de tomillo. La drosera interviene en numerosas especialidades y preparados magistrales, sobretodo en forma de tintura y extracto fluido. También se emplea en infusión.

Posología: Según la Comisión E se recomienda E una dosis media diaria de 3g de droga seca, o dosis equivalentes de sus preparados. La infusión se puede preparar al 2%, en tanto la tintura (1:10) a razón de 30 gotas, 3 vecees al día. En extracto seco (4:1): 500 mg/día.

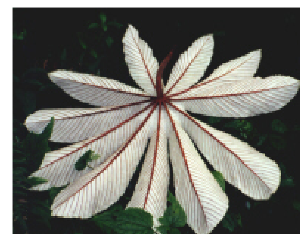
Grindelia

Se trata de una especie oriunda de América del Norte de la cual se emplea la sumidad florida de *Grindelia robusta* Nutt. y otras especies del género como *G. squarrosa* (Pursh) Dunal, *G. humilis* Hook & Arn. y *G. camporum* Greene. Posee dos tipos de principios activos: **saponinas** y una **resina** constituida principalmente por ácidos diterpénicos como el *ácido grindélico*, cuya actividad farmacológica ha sido poco estudiada. Se emplea ya sea en infusiones o en forma de tintura y extracto fluido como *antiespasmódico, calmante de la tos y expectorante.* Raramente, puede ocasionar irritación de la mucosa gástrica y en altas dosis es nefrotóxica.

Posología: La recomendada por la Comisión E indica una dosis media diaria de 4-6 g de droga o 3-6 g de extracto fluido. Como tintura (1:10 o 1:5 en etanol 60%-80% [v/v]) se administran 1,5-3 ml. Como jarabe al 5% y como polvo encapsulado: 1- 2 g/día.

Ambay

El ambay (*Cecropia pachystachya* Mart.) es un árbol oriundo del noreste argentino y sudoeste de Brasil, que se emplea desde hace casi dos siglos en Argentina como antitusivo, expectorante y antiasmático. La actividad espasmolítica, demostrada en numerosos ensayos experimentales desde 1920, se debe a la presencia de **compuestos flavónicos**, entre los cuales figuran *isovitexina, orientina* e *iso-orientina.* Posee también actividad cardiotónica. La droga se incluye en la Farmacopea Argentina (6ª. Edición) y recientemente fue incorporada en Atención Primaria de la Salud (jarabe) en la provincia de Misiones, en el proyecto "Cultivando la Salud", dirigido por la Asociación Argentina de Fitomedicina.



Hoja de Ambay

Posología: Se emplea principalmente en infusión (3-5 g droga/taza). El jarabe se prepara con 500 g de hojas en 1.500 cc de agua. Hervir un minuto. Agregar 2 kg de azúcar y vuelta a hervir durante 3 minutos. La dosis en niños es de 1 cucharadita de postre cada 2-3 horas (entre los 2-6 años) y 2-3 cucharadas cada 2 horas en adultos.

EMOLIENTES

Se trata de drogas vegetales cuyos principios activos son fundamentalmente **mucílagos** (polímeros de azúcares y ácidos urónicos), que actúan recubriendo la mucosa irritada de la garganta y faringe ejerciendo un efecto protector, suavizante y calmante de la tos. Entre ellas sobresalen: la **raíz de altea** o **malvavisco** (*Althaea officinalis*), la **parte aérea de llantén** (*Plantago lanceolata*), la **flor de gordolobo** (*Verbascum thapsus*), la **hoja de tusílago** (*Tussilago farfara*) y el **liquen de Islandia** (*Cetraria islandica*) (Tabla 2). Están especialmente indicadas en caso de **inflamaciones irritativas de la garganta**. Se administran principalmente en forma de infusión, macerado frío, jarabe, gargarismos y comprimidos.

Tabla 2. Principales drogas antitusivas emolientes.

Droga	Origen botánico	Principios activos
Raíz de altea	*Althaea officinalis*	Mucílagos
Parte aérea de llantén	*Plantago lanceolata*	Mucílagos
Flor de gordolobo	*Verbascum thapsus*	Mucílagos, saponinas
Hoja de tusílago	*Tussilago farfara*	Mucílagos
Liquen de Islandia	*Cetraria islandica*	Mucílagos

Malvavisco

La droga está constituida por la raíz desecada, pelada o sin pelar, entera o troceada de *Althaea officinalis* L. Contiene polisacáridos mucilaginosos (5-15%, los porcentajes más elevados en otoño-invierno) constituidos por una mezcla de galacturonoramnanos, arabinanos, glucanos y arabinogalactanos, predominando los de carácter ácido. Se emplea en el tratamiento de la **tos seca** y en caso de **irritación de la mucosa oral, faríngea o gástrica**. Tener la precaución que los preparados de raíz de malvavisco pueden retrasar la absorción de otros medicamentos administrados simultáneamente.

Posología: Adultos, en caso de tos seca e irritación oral o faríngea, 0.5-3 g de droga en forma de macerado acuoso frío, o 2-8 ml de jarabe, repetidos si es necesario hasta una dosis diaria equivalente a 15 g de droga. Para la irritación gastrointestinal: 3-5 g en forma de macerado acuoso frío hasta 3 veces al día.

Llantén

La droga está constituida por la parte aérea (hojas, tallos y flores desecados) de *Plantago lanceolata* L. y *Plantago major* L. Posee actividades emoliente, antiinflamatoria, espasmolítica, inmunoestimulante y antibacteriana, debidas a la presencia des polisacáridos mucilaginosos (6%), heterósidos de iridoides (aucubósido y catalpol) y derivados del ácido cafeico (acteósido, isoacteósido y plantamajósido). Se emplea en el tratamiento de catarros de vías respiratorias y de inflamaciones de la mucosa orofaríngea, principalmente en forma de jarabe. Algunos ensayos clínicos realizados en pacientes de diversas edades demuestran la efectividad del jarabe de llantén en caso de **bronquitis** y **tos seca**.

Posología:
Adultos y ancianos: dosis media diaria, 3-6 g de droga o preparados equivalentes. La dosis media diaria en niños de 1-4 años: 1-2 g; de 4-10 años, 2-4 g; de 10-16 años, 3-6 g.

Gordolobo

La droga está constituida por las flores desecadas de *Verbascum thapsus* L., *V. densiflorum* Bertol. y *V. phlomoides* L. Contiene un 3% de mucílago, iridoides (aucubósido y catalpol, entre otros) y saponinas, debido a los cuales muestra actividad antitusiva, expectorante suave y antiviral. Se emplea como **calmante de la tos** en el tratamiento de catarros de vías respiratorias, por vía interna, en infusión o bien en forma de extracto seco, extracto fluido o tintura.

Posología: Según la Comisión E de Alemania, la dosis media diaria es de 3-4 g de droga y sus preparados equivalentes. También se emplea la droga en infusión a la dosis de 1 cucharada por taza, evitando introducir los estambres que suelen ser muy irritantes de las mucosas.


Malvavisco


Llantén


Gordolobo

Tusílago

La droga está constituida por la hoja proveniente de *Tussilago farfara* L. Sus principios activos son fundamentalmente los mucílagos (6-10%), los cuales han demostrado activar significativamente el movimiento ciliar bronquial. Contiene, además, proporciones variables de **alcaloides pirrolizidínicos** con estructura necina 1,2 insaturada y sus N-óxidos, que predominan en las especies asiáticas y en los capítulos florales. Se utiliza el jugo de la droga fresca o la droga seca, en infusión u otros preparados galénicos, en el tratamiento de **catarro agudo de vías respiratorias** que curse con tos y afonía, así como en caso de **inflamación de la mucosa orofaríngea**.
Los alcaloides pirrolizidínicos son potencialmente hepatotóxicos, genotóxicos y carcinógenos; no obstante, las dosis terapéuticas recomendadas de droga o de sus preparados no presentan ningún peligro de toxicidad ya que en ellos

la concentración de alcaloides es muy baja y la duración del tratamiento es corta, no más de una semana. Su empleo durante el embarazo y la lactancia, así como en caso de afecciones hepáticas, está desaconsejado.

Posología: De acuerdo con la Comisión E de Alemania, la dosis media diaria es de 4.5-6 g de droga o preparados equivalentes. No debe administrarse más de 4-6 semanas/año. La dosis diaria de infusión o de asociaciones no debe exceder los 10 g de alcaloides pirrolizidínicos con estructura necina 1,2 insaturada incuyendo sus N-óxidos.
La dosis diaria de extractos o jugo obtenido por expresión de la droga fresca no debe superar más de 1 g de alcaloides pirrolizidínicos con estructura de necina 1,2 insaturada incuyendo sus N-óxidos.

Liquen de Islandia

La droga vegetal está constituida por el talo desecado de *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l. Contiene más de un 50% de polisacáridos, entre los cuales sobresalen los glucanos *liquenina* e *isoliquenina*, y *ácidos liquénicos* de sabor amargo como el *ácido fumarprotocetrárico*. Además de acción emoliente, posee también actividad antiinflamatoria, antibacteriana e inmunomoduladora. Se utiliza por vía oral, en forma de preparados sólidos o líquidos, en irritación o **inflamación de la mucosa orofaríngea** acompañada de **tos seca**. También se emplea, como amargo, en caso de pérdida del apetito. En el caso de afecciones respiratorias, se recomienda añadir algún edulcorante a los preparados líquidos para endulzar el sabor. En dos ensayos clínicos efectuados con un total de más de 150 pacientes sometidos a un tratamiento con comprimidos elaborados con extracto seco de liquen de Islandia, los resultados obtenidos fueron positivos y el preparado bien tolerado con ausencia de efectos secundarios. Los comprimidos deben ser disueltos lentamente en la boca.



Posología
Según ESCOP, el empleo de liquen de Islandia en afecciones de vías respiratorias superiores, requiere una dosis diaria (adultos) de 3-8 g de droga en decocción o preparado líquido equivalente, administrados a pequeñas dosis según se precise. En forma de comprimidos con extracto acuoso de 50-300 mg de droga, 10 o más al día. Dosis media diaria en niños: 1-4 años, 1-2 g; 4-10 años, 2-4 g; 10-16 años, 4-6 g.

EXPECTORANTES - MUCOLÍTICOS

Destacan en este grupo aquellas plantas ricas en **saponinas** cuya acción mucolítica y expectorante resulta muy importante. Es el caso de las raíces de polígala (*Polygala senega*), prímula (*Primula veris* y *P. elatior*) y regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), y la hoja y leño de hiedra (*Hedera helix*). Esta última es también antiespasmódica.

Tabla 3. Principales drogas vegetales expectorantes y/o mucolíticas.

Droga	Origen botánico	Principios activos
Raíz de ipecacuana	*Cephaelis ipecacuanha*	Alcaloides
Hoja de eucalipto	*Eucalyptus globulus*	Aceite esencial
Fruto de hinojo	*Foeniculum vulgare*	Aceite esencial
Raíz de regalíz	*Glycyrrhiza glabra*	Saponinas, flavonoides
Sumidad de grindelia	*Grindelia robusta*	Resina, saponinas
Hoja y leño de hiedra	*Hedera helix*	Saponinas
Anís estrellado	*Illicium verum*	Aceite esencial
Hoja de niauli	*Melaleuca viridiflora*	Aceite esencial
Hoja de guaco	*Mikania glomerata*	Cumarinas, aceite eencial
Bálsamo del Tolú	*Myroxylon toluiferum*	Oleorresina
Anís verde	*Pimpinella anisum*	Aceite esencial
Yemas/acículas de coníferas	*Abies* sp.	Aceite esencial
Raíz de polígala	*Polygala senega*	Saponinas
Raíz de prímula	*Primula veris*	Saponinas
Sumidad florida de tomillo	*Thymus vulgaris*	Aceite esencial, flavonoides
Flor de gordolobo	*Verbascum thapsus*	Mucílagos, saponinas

Las saponinas actúan principalmente por vía refleja vagal (por irritación de la mucosa gástrica) produciendo un incremento de las secreciones bronquiales y salivales, lo cual favorece la dilución del mucus y su eliminación por acción ciliar al toser. Al mismo tiempo, podrían también actuar directamente sobre la mucosa bronquial irritándola y disminuyendo la tensión superficial de las mucosidades, reduciendo su viscosidad y facilitando su eliminación.
Las drogas de este grupo se utilizan, sobre todo, en forma de infusión, tintura o extracto fluido, estos últimos administrados generalmente en forma de jarabes. A las dosis terapéuticas recomendadas no suelen producir efectos indeseables; en casos aislados puede aparecer algún trastorno gastrointestinal. La sobredosis puede ocasionar molestias gástricas, vómitos o diarreas. Debido a su mecanismo de acción, están contraindicadas en general en pacientes con gastritis o úlcera gástrica.

Polígala

La droga está constituida por la raíz y rizoma desecados, y generalmente fragmentados, de *Polygala senega* L. u otras especies próximas o una mezcla de ellas. Sus principios activos más importantes son *saponinas triterpénicas* bidesmosídicas derivadas de la *presenegina*. Su empleo está indicado en el tratamiento de la **tos productiva**, **catarros de vías respiratorias** y **bronquitis crónica**. Se utiliza por vía oral en forma líquida o sólida. A las dosis terapéuticas recomendadas no produce efectos indeseables; en tanto en individuos sensibles puede ocasionar trastornos gastrointestinales, que son más frecuentes en caso de sobredosis o empleo prolongado. Debido a sus propiedades irritantes, no se recomienda durante el embarazo y lactancia.

Posología: Según ESCOP, la dosis diaria en adultos, tomada en pequeñas cantidades cuando sea necesario, es de 1.5-3 g de droga en preparados hidroetanólicos (extractos líquidos, tinturas) o en formas sólidas; 2.5-5 g de droga en preparados acuosos (por ej. decocciones). En niños, se calcula en la mitad de la dosis del adulto.

Prímula

La droga está constituida por la raíz desecada, entera o troceada, acompañada del rizoma de *Primula veris* L. y *P. elatior* (L.) Hill. Contiene de 3 a 10% de saponósidos triterpénicos principalmente derivados de la protoprimulagenina A y de la priverogenina B, y heterósidos fenólicos tales como *primverina* y *primulaverina*, derivados del ácido salicílico, a los que se atribuye actividad antiinflamatoria. Sus preparados se emplean por vía oral en el tratamiento de la tos productiva, catarro de vías respiratorias y bronquitis crónica.

Posología (ESCOP)
Dosis diaria adultos: 0.5-1.5 g de droga en forma de decocción o preparado equivalente, tomado a pequeñas dosis según se precise; también se han recomendado dosis diarias superiores de 5-10 g de droga.
Niños: 4-10 años, 0.5-1.0 g diarios; 10-16 años, 0.5-1.5 g diarios.
La Comisión E acepta también el empleo de las flores como mucolítico y expectorante, debido a la presencia de saponinas en el cáliz. Dosis diarias: 2-4 g de droga; 2.5-7.5 g de tintura (según Erg. B 6); preparados equivalentes.

Regaliz

Especie de origen Mediterráneo, de larga data de uso medicinal. En Argentina se la encuentra en el oeste del país y región patagónica. La droga está constituida por la raíz y estolones, desecados, pelados o no, enteros o troceados, de *Glycyrrhiza glabra* L. Constituye una de las drogas más tradicionalmente utilizada como **antitusivo** y **expectorante**. Sus principios activos más característicos son heterósidos de saponinas triterpénicas (2-15%), el más importante de los cuales es el *ácido glicirrícico* (no menos de un 4%). Éste se encuentra en forma de sales potásicas y cálcicas constituyendo la *glicirricina*. Contiene también polisacáridos (de actividad inmunoestimulante), flavonoides, como la *liquiritina*, y derivados: *isoflavonoides* y *chalconas*.



El extracto de raíz de regaliz tiene un efecto protector de la mucusoa gástrica (debido a la actividad del *ácido* glicirrícico y flavonoides), habiendo derivado de esta planta uno de los primeros productos antiácidos reconocidos, como la *carbenoxolona*. También se ha descrito para el ácido glicirrícico actividad frente a distintos virus. La *glicirricina* es un potente edulcorante (50 veces más dulce que la sacarosa). La droga y sus preparados se emplean como expectorantes, en afecciones de vías respiratorias, y como adyuvantes en el tratamiento de úlceras gastroduodenales y gastritis.
Cabe destacar que la glicirricina posee un **efecto tipo corticoide indirecto**, ya que inhibe el metabolismo a nivel hepático y renal de los mineralocorticoides y glucocorticoides, incrementando los niveles sanguíneos de cortisol.

Por este motivo, los preparados de regaliz no deben tomarse durante más de 4-6 semanas sin conocimiento del médico. Los efectos indeseables por sobredosis o tratamiento prolongado son similares a los producidos por los

mineralocorticoides, principalmente: desequilibrio electrolítico acompañado de hipertensión, edema y supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona (este fenómeno es conocido como hiperaldosteronismo secundario). Pueden aparecer también: dolor de cabeza, debilidad muscular, encefalopatía o retinopatía hipertensiva e, incluso, paro cardíaco. En la mayoría de casos, la interrupción del tratamiento permite revertir a la normalidad la mayoría de síntomas en pocas semanas o varios meses.
Los preparados de regaliz están contraindicados en pacientes con trastornos cardiovasculares (hipertensión), renales o hepatobiliares, hipokalemia y obesidad severa. También durante el embarazo y la lactancia. La hipokalemia debida a un exceso droga o sus preparados puede potenciar la acción de los heterósidos cardiotónicos e interactuar con fármacos antiarrítmicos. El empleo concomitante con otros fármacos que inducen hipokalemia (diuréticos tiazídicos, corticosteroides o laxantes estimulantes) puede agravar el desequilibrio electrolítico.

Posología (ESCOP)
Para el tratamiento de la tos y el catarro bronquial, se sugiere en adultos una dosis diaria de 1.5-5 g de raíz, equivalente a 60-200 mg de *ácido glicirrícico*; preparados acuosos equivalentes o 1.5-5 ml de extracto líquido etanólico estandarizado según Farmacopea Europea (conteniendo 4.0% m/m de ácido glicirrícico y 52-65% V/V de etanol). Niños de 4 años o más, sólo como expectorante, en preparados acuosos: dosis proporcional a la de adulto según edad y peso corporal.
Por su parte, la Comisión E de Alemania recomienda el *Succus liquiritae* (extracto obtenido por ebullición de la droga y posterior desecación) a una dosis media diaria de 0,5-1 g. La dosis máxima diaria de 15 g de raíz de regaliz (o 600 mg de glicirricina) no debe excederse nunca. El empleo de la *glicirricina* como edulcorante o corrector del sabor debería limitarse a 100 mg/día, si bien la tolerancia individual varía notablemente e incluso esta cantidad podría causar efectos adversos en aquellos individuos más sensibles.

Hiedra

La droga está constituida por la hoja de *Hedera helix* L. Sus principios activos son saponósidos triterpénicos (2-6 %), principalmente bidesmosídicos derivados de la hederagenina, como el hederacósido C. Un pequeño porcentaje corresponde a la saponina monodesmosídica *-hederina*. Se encuentran también los poliinos *falcarinol* y *didehidrofalcarinol*, acompañados de fitosteroles, aceite esencial y **polifenoles** diversos, entre los cuales: derivados cafeilquínicos y heterósidos flavónicos. Las saponinas, en particular la *-hederina* y el hederacósido C, son las principales responsables de la **actividad expectorante** y **antiespasmódica**, a las cuales también contribuyen los polifenoles. Además, el hederacósido C posee acción antimicrobiana y antiviral, en tanto que la *-hederina* es activa frente a ciertos hongos tales como *Candida albicans* y *Microsporum canis*.

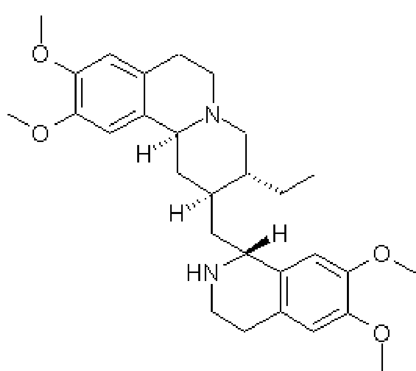


La droga se emplea desecada, principalmente en forma de extractos hidroetanólicos incorporados a preparados líquidos o sólidos de administración oral o a supositorios dirigidos al tratamiento de tos que curse con hipersecreción de mucus viscoso y de afecciones bronquiales inflamatorias.
Es eficaz en caso de tos espasmódica seca e incluso en la tos ferina, reduciendo tanto la frecuencia de los ataques de tos como su intensidad. En algunas variedades de hiedra se ha descrito la presencia del alcaloide **emetina**, que podría contribuir a la acción expectorante.
Existen numerosos ensayos clínicos efectuados con extractos de hoja de hiedra en pacientes adultos o en niños con diferentes tipos de afecciones respiratorias que cursan con tos, detectándose en la mayoría de ellos resultados positivos en cuanto a reducción de la frecuencia de tos, a la facilidad de expectoración y a la mejora de la función pulmonar. La hiedra fresca y su savia pueden ocasionar dermatitis de contacto. Asimismo, los compuestos *falcarinol* y *didehidrofalcarinol* pueden resultar alergénicos.
La sobredosis puede provocar náusea, vómitos, diarrea y excitabilidad, que requieren la consulta al médico. El extracto hidroalcohólico del tronco de hiedra se emplea también como **expectorante** y **antiespasmódico**. Desde otro punto de vista, los extractos de la hoja intervienen en numerosos preparados de cosmética anticelulíticos, como cremas, geles o lociones, debido a su actividad antiedematosa.

Posología (ESCOP)
Para uso oral (adultos), en forma de preparados alcohólicos: 250-420 mg/día; niños de 4-12 años, 150-210 mg; niños de 1-4 años, 50-150 mg; niños de 0-1 año, 20-50 mg.
Preparados no alcohólicos: Adultos, 300-945 mg; niños de 4-12 años, 200-630 mg; niños de 1-4 años, 150-300 mg; niños de 0-1 año, 50-200 mg.
Supositorios: niños de 4-10 años: 960 mg.

Ipecacuana

La droga está constituida por las partes subterráneas (raíz) de *Cephaelis ipecacuanha* (Brot.) A. Rich. y *C. acuminata* Karsten. Contiene alcaloides isoquinoleínicos (2-9%) principalmente *emetina y cefelina*. La *emetina* es claramente mayoritaria en *C. ipecacuanha* (60-75% de los alcaloides totales), mientras que en *C. acuminata* representa del 30-50% de los alcaloides totales. Ambos por vía oral, a pequeñas dosis (0.4 mg emetina = 20 mg polvo de raíz), tienen **acción expectorante** debido a que producen incremento de las secreciones bronquiales por irritación de la mucosa gástrica y excitación vagal. En cambio, a dosis elevadas (0.5-2 g de droga) son **eméticos**, tanto por acción directa sobre la mucosa gástrica como por estimulación del centro del vómito.
La *emetina* es el principal responsable de la acción expectorante, mientras que la cefelina lo es de la acción emética. Los extractos de la droga (tintura, extracto fluido) se administran principalmente en forma de jarabes que, según la dosis, se emplean para inducir el vómito en caso de intoxicaciones (ver capítulo de eméticos) o para facilitar la expectoración. En este último caso, suelen ir generalmente combinados con los extractos de otras drogas. En tratamientos prolongados puede producir efectos indeseables a nivel de tracto digestivo.



emetina



Hoja y raíz de ipecacuana

ANTISÉPTICOS (Y EXPECTORANTES A LA VEZ)

Las drogas de este grupo contienen **aceites esenciales** con acción expectorante, balsámica, descongestionante y antiséptica de vías respiratorias, que actúan a dos niveles: por vía refleja vagal y directamente a nivel pulmonar, sobre la mucosa del tracto respiratorio. Se emplean por vía interna, de forma que tras administración oral o rectal sus constituyentes se eliminan principalmente por vía respiratoria, o por vía tópica en distintas formas: gotas y pomadas nasales, preparados para inhalación, cataplasmas, ungüentos, gargarismos, entre otros.
Entre las más frecuentemente utilizadas se encuentran el **anís verde** (fruto de *Pimpinella anisum*) y el **anís estrellado** o badiana (fruto de *Illicium verum*), el **fruto de hinojo** (*Foeniculum vulgare*), la **trementina de pino** (*Pinus* sp.), la **hoja** y el **brote de abeto** (*Picea* sp.) y **pino** (*Pinus* sp.), y la **hoja de eucalipto** (*Eucalyptus globulus*), **niauli** (*Melaleuca viridiflora*), **menta** (*Mentha piperita*), **tomillo** (*Thymus vulgaris*) y **salvia** (*Salvia officinalis*). Se usan también el **alcanfor** (cetona monoterpénica del leño de *Cinnamomum camphora*), el **bálsamo del Tolú** (*Myroxylon toluiferum*), una oleoresina constituida principalmente por derivados de los ácidos benzoico y cinámico, y la **hoja de guaco** (*Mikania glomerata*).

Anís verde

La droga está constituida por el fruto inmaduro desecado de *Pimpinella anisum* L., con un contenido mínimo en aceite esencial del 2%. El componente mayoritario del mismo es el *trans*-anetol (80-95%), acompañado de pequeños porcentajes de estragol, *cis*-anetol y anisaldehido, entre otros. El *trans*-anetol es el responsable de la **actividad expectorante**, **antiespasmódica** y **antiséptica** de los preparados de la droga, los cuales están indicados en caso de catarros de vías respiratorias superiores. El anís verde también es útil en el tratamiento de trastornos espasmódicos del tracto gastrointestinal (véase capítulo correspondiente). Figura en el listado positivo de drogas vegetales de la Resolución 2673/99 de la ANMAT.



Una forma habitual de utilizarlo la constituye el licor amoniacal anisado que se puede añadir directamente en gotas a alguna infusión o a agua caliente con azúcar y miel. El aceite esencial, a dosis elevadas y/o prolongadas, puede producir efectos convulsivantes. Si bien el anís verde puede ser administrado durante el embarazo y la lactancia a las dosis recomendadas únicamente en forma de infusión, los preparados que contienen el aceite esencial están contraindicados en ambas situaciones. Los pacientes con sensibilidad conocida al anetol deben evitar el empleo de la droga. Se han descrito algunos casos de dermatitis de contacto causada por dentífricos y cremas cosméticas que contienen anetol.

Posología (ESCOP)
Dosis media diaria en adultos: 3 g de frutos triturados en forma de infusión o preparado similar. Para niños, dosis media diaria: 0-1 año, 0.5 g de frutos triturados en infusión; 1-4 años, 1 g; 4-10 años, 2 g; 10-16 años, la dosis de adulto.
Según la Comisión E:
La dosis media diaria de aceite esencial por vía interna es de 0.3 g. Por vía externa: preparados para inhalación con 5-10% de aceite esencial.

Anís estrellado (Badiana)

La droga está constituida por el fruto maduro de *Illicium verum* Hook. *f.* Contiene un 5-9% de aceite esencial, cuyo componente mayoritario es el ***trans*-anetol** (80-90%), diferenciándose del aceite esencial de anís verde en los componentes minoritarios. La actividad farmacológica e indicaciones terapéuticas son las mismas que para el anís verde.

Posología (Comisión E)
La dosis media diaria para adultos es de 3 g de droga o 0.3 g de aceite esencial, o preparados equivalentes.

Hinojo

La droga está constituida por el fruto maduro desecado de *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* (hinojo amargo) y var. *dulce* (hinojo dulce) (Miller) Thellung. Ambas variedades deben tener como mínimo un 4% y un 2% de aceite esencial, con un contenido mínimo en **anetol** del 60.0% y 80.0%, respectivamente.
El aceite esencial de hinojo amargo contiene además *fenchona* (no menos del 15%) y *estragol* (no más del 5%). En cambio, el de hinojo dulce contiene como máximo un 10% de *estragol* y un 7.5% de *fenchona.*
Igual que el anís verde, esta droga está indicada en el tratamiento de catarros de vías respiratorias superiores por su **acción expectorante**, **antiespasmódica** y **antiséptica**, debida principalmente al *trans*-anetol. También, es útil en trastornos dispépticos, espasmos gastrointestinales, flatulencia, etc.

Posología (ESCOP)
Dosis diaria adultos: 5-7 g de frutos triturados en infusión o preparado similar.
Niños, dosis media diaria: 0-1 año, 1-2 g de frutos triturados en infusión; 1-4 años, 1.5-3 g; 4-10 años, 3-5 g; 10-16 años, la dosis de adulto. Según la Comisión E, el jarabe y la miel de hinojo se emplean también en catarros de vías respiratorias superiores en Pediatría, a dosis de 10-20 g al día (*Erg. B.* 6).

Eucalipto



La droga está constituida por la hoja, la cual es rica en aceite esencial obtenido por destilación en corriente de vapor, seguida de rectificación por tratamiento alcalino y destilación fraccionada, a partir de las hojas frescas o las ramas terminales frescas de varias especies de *Eucalyptus* ricas en 1,8-cineol (eucaliptol). Las más utilizadas son: *E. globulus* Labill., *E. polybractea* R.T. Baker y *E. smithii* R.T. Baker. El contenido en **1,8-cineol** no debe ser inferior al 70%; el aceite esencial rectificado contiene 70-90% de 1,8-cineol. Otros componentes son, por ejemplo: limoneno, - y -pineno, -felandreno, y alcanfor. La rectificación de la esencia es necesaria para reducir el contenido en compuestos indeseables excesivamente irritantes, tales como aldehídos.
El aceite esencial de eucalipto, debido principalmente al 1,8-cineol, posee **acción antiséptica**, **expectorante**, **antiespasmódica suave**, **antiinflamatoria** y **descongestionante** de vías respiratorias. La actividad antiséptica se manifiesta frente a un amplio número de gérmenes tanto grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Bacillus subtilis*, entre otros) como gramnegativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Proteus* sp., entre otros) a nivel de vías respiratorias y urinarias, ya que el 1,8-cineol se elimina por la respiración y la orina. Por ello, a menudo, este compuesto se emplea en terapéutica asociado a otros antisépticos pulmonares, antibióticos, alcanfor.

La administración oral de 1,8-cineol (3x200 mg diarios, en cápsulas) produce un incremento de la ventilación pulmonar y de la secreción, reduciendo la tos y la disnea en pacientes con enfermedades obstructivas crónicas. Asimismo, puede permitir la reducción de dosis de glucocorticoides por vía oral en pacientes asmáticos, incluso algunos autores sugieren un posible efecto broncodilatador.
Por vía nasal, el aceite esencial de eucalipto produce sensación de frescor y reduce temporalmente la congestión de la mucosa. Por todo ello, su utilización está indicada, por vía interna, en el tratamiento de trastornos respiratorios obstructivos crónicos, incluyendo bronquitis y asma bronquial, y, por vía interna y externa, en el tratamiento sintomático de resfriados y catarros de vías respiratorias superiores.
En ensayos *in vitro* e *in vivo*, el aceite esencial de eucalipto induce la actividad de las enzimas microsomales hepáticas, razón por la cual puede disminuir el efecto de otros medicamentos. Los preparados que contienen aceite esencial de eucalipto no deben ser aplicados en la cara de recién nacidos y niños pequeños, especialmente cerca de la nariz. Su empleo está contraindicado por vía interna en caso de inflamaciones del tracto digestivo y vías biliares y de insuficiencia hepática.
La sobredosis desencadena rápidamente aparición de efectos tóxicos: ardor epigástrico, dolor abdominal, vómitos, trastornos respiratorios, broncoespasmo y taquipnea seguidos de depresión respiratoria. La pérdida de conocimiento puede progresar a coma y pueden producirse convulsiones, especialmente en niños. Se requiere lavado gástrico con carbón activo y sorbitol; incluso en niños, si el volumen ingerido es elevado, puede ser necesaria la intubación endotraqueal tras anestesia general. Se considera que la ingestión de 30 ml de esencia de eucalipto es letal; no obstante, dosis mucho menores pueden resultar fatales. El empleo excesivo de aceite esencial de eucalipto por vía tópica puede desencadenar también una intoxicación sistémica.

Posología (ESCOP)
Vía interna: 0.05-0.2 ml por dosis; 0.3-0.6 ml diarios. En cápsulas: 100-200 mg, 2-5 veces al día.
Vía externa: en inhalación se dan 12 gotas por 150 ml de agua hirviendo, o una solución al 1.5% V/V preparada a partir de una cucharada sopera (15 ml) de esencia por litro de agua caliente; el tratamiento puede repetirse hasta tres veces al día.
Como linimento conteniendo 25% V/V de aceite. Como ungüento conteniendo 1.3% V/m, para adultos y niños mayores de 12 años: aplicar en capa gruesa, hasta tres veces al día. En pastillas: 0.2-15.0 mg disueltos lentamente en la boca; repetir cada 0.5-1 h. Como colutorio conteniendo 0.91 mg/ml: hacer gárgaras con 20 ml dos veces al día.
La hoja de eucalipto, recolectada a partir de ramas adultas de *E. globulus* y convenientemente desecada, también se emplea directamente en infusión, ya sea sola o asociada a otras drogas vegetales, como raíz de malvavisco (*Althaea officinalis*) Entera debe contener como mínimo un 2% de aceite esencial, mientras que si está troceada, un mínimo del 1.5%. En este caso, las dosis medias diarias recomendadas por la Comisión E son: 4-6 g de hoja en infusión o preparados equivalentes; tintura (según *Erg. B. 6*) dosis diaria 3-9 g.

Aceite esencial de Coníferas

Bajo esta denominación genérica se incluyen los aceites esenciales obtenidos por hidrodestilación a partir de las hojas (acículas) o brotes (yemas) con hojas frescas de distintas especies de Coníferas, principalmente: *Pinus* sp. (pinos), *Abies* sp. (abetos) y *Picea* sp. (piceas), cuya composición química, caracterizada por la presencia de ésteres monoterpénicos entre los que sobresale el **acetato de bornilo**, difiere según sea su origen botánico y la procedencia geográfica.

Aceite esencial de pino: Procede de distintos *Pinus* sp. según sea la zona geográfica. Así, en Europa se emplea la esencia de *P. sylvestris* L., *P. nigra* Arnold o *P. pinaster* Soland, cuyo contenido en acetato de bornilo oscila entre el 1.5-5%, así como de *P. mugo* sp. *pumilio* (Haenke) Franco que contiene alrededor de 60% - y -felandreno, 10-20% - y -pineno y *ca.* 10% acetato de bornilo.

***Aceite esencial de Abies* sp.:** Proviene principalmente de *A. alba* Miller (abeto blanco), *A. sachalinensis* (Fr. Schmidt) Masters, *A. sibirica* Ledeb. (pino de Siberia) cuyos componentes mayoritarios son acetato de bornilo (25-35%), canfeno (15-26%), -pineno (10-22%) y 3-careno (10-15%), y *A. balsamea* (L.) Miller (pino de Canadá) que contiene un 8-16% de acetato de bornilo.

***Aceite esencial de Picea* sp.**: Se utiliza tanto el que proviene de especies norteamericanas: *P. mariana* (Mill.) Britton, Sterns & Poggenb. y *P. glauca* (Moench) Voss, como el obtenido a partir de especies europeas, especialmente *P. abies* (L.) Karsten ssp. *abies* (= *P. excelsa* (Lam.) Link) conocido como abeto rojo. Entre los constituyentes mayoritarios de sus aceites esenciales sobresalen: acetato de bornilo (37-45% en las dos primeras especies), - y -felandreno y - y -pineno.

Estos aceites esenciales poseen **acción expectorante y antiséptica de vías respiratorias**, además de actuar como **rubefacientes** debido a que, por vía tópica, producen una hiperemia local. Según la Comisión E, su empleo está indicado en catarros de vías respiratorias superiores e inferiores, excepto en el caso de asma bronquial y tos ferina ya que producen irritación de la mucosa y podrían desencadenar broncoespasmo. También se utilizan por vía tópica en caso de dolor reumático o neurálgico.
Generalmente, se asocian con otros aceites esenciales o extractos para la formulación de ungüentos, linimentos en forma de solución alcohólica, geles, emulsiones, aditivos para el baño y preparados para inhalación. No deben utilizarse en niños menores de seis años debido al riesgo de broncoespasmo, ni deben aplicarse en zonas muy extensas de la piel ya que pueden resultar irritantes. Las **yemas** de las mismas especies se pueden utilizar con las mismas finalidades que el aceite esencial en forma de infusiones o preparados galénicos de uso interno (jarabes, tinturas) y externo (soluciones alcohólicas, ungüentos, aceites). En estos casos, las dosis recomendadas por la Comisión E son:
Yemas de *Picea* sp. y *Abies* sp.: Si no se indica lo contrario: vía interna, dosis media diaria equivalente a 5-6 g de droga; vía externa, en baños, dosis equivalente a 200-300 g de droga por baño.
Yemas de pino: Si no se indica lo contrario, dosis media diaria, 2-3 g de droga o preparados equivalentes. En uso externo: preparados líquidos o semisólidos de extracto, correspondiente al 20-50%.

Aceite esencial de trementina purificado
Consiste en el aceite esencial obtenido de la *trementina* de pino por destilación en corriente de vapor seguida de rectificación a temperatura inferior a 180ºC. La **trementina** es una oleoresina obtenida a partir de especies de *Pinus*, principalmente *P. pinaster* Aiton, *P. palustris* Miller, *P. halepensis* Miller y *P. nigra* Arnold, entre otros. La esencia de trementina está constituida mayoritariamente por hidrocarburos monoterpénicos, siendo el y el -**pineno** los que alcanzan mayor porcentaje (hasta un 80-90% del total de la esencia) y los principales responsables de su **acción antiséptica**, **expectorante** y **rubefaciente**. Según la Comisión E, se recomienda su empleo en el tratamiento de enfermedades bronquiales crónicas con secreción espesa y en caso de dolor reumático y neurálgico en forma de ungüentos, geles, emulsiones, aceites, cataplasmas y preparados para inhalación.
Las **dosis** recomendadas son:
- en inhalación: varias gotas en agua caliente.
- Por vía externa: poner varias gotas extendidas por la zona afectada, en preparados líquidos o semisólidos al 10-50%.



Su empleo está contraindicado en caso de sensibilidad a los aceites esenciales y en niños menores de seis años. No debe utilizarse en inhalación si existe inflamación aguda del tracto respiratorio. La aplicación tópica en zonas extensas de la piel puede ocasionar síntomas de intoxicación, debido a trastornos renales y del sistema nervioso central.

Bálsamo del Tolú
La droga está constituida por la oleoresina obtenida del tronco de *Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *balsamum*. Contiene los **ácidos benzoico y cinámico**, ya sea en forma libre o de ésteres con los alcoholes benzoico y cinámico y con alcoholes resínicos de elevado peso molecular. Posee **actividad expectorante** y **antiséptica** y se emplea fundamentalmente por vía interna en forma de jarabe al 5-10%, a razón de 3-4 cucharadas al día, a menudo asociado a la tintura de ipecacuana, en el tratamiento sintomático de la tos.

Alcanfor
El alcanfor es una cetona monoterpénica que se obtiene por destilación a partir del leño de *Cinnamomum camphora* Sieb. o por semisíntesis a partir de los pinenos de la esencia de trementina. Posee **acción antiséptica** de vías respiratorias, **expectorante** y **estimulante de la respiración**. Interviene principalmente en preparados para inhalación, así como en ungüentos y linimentos.

Guaco
La droga está constituida por la hoja de *Mikania glomerata* Spreng. (Asteraceae), liana oriunda del sur de Brasil y noreste de Argentina. Sus componentes mayoritarios son **cumarinas**, responsables del efecto **espasmolítico** y **broncodilatador** demostrado en varios ensayos experimentales. Contiene también aceite esencial constituido principalmente por sesquiterpenos y diterpenos. Estos últimos son responsables de la **actividad antiséptica** de los preparados de la droga. La planta ha sido incorporada en la última edición de la Farmacopea Brasilera, estando presente en numerosos medicamentos fitoterápicos antitusivos del Brasil. Se utiliza principalmente en forma de jarabe e infusión, en el tratamiento de bronquitis, tos y asma bronquial. El jarabe, que constituye la forma

tradicional de empleo, se elabora al 15%, siendo la dosis recomendada de 10-40 ml. La infusión se prepara al 2-3%, administrando 3 tazas diarias. Puede asociarse a otras drogas, como hoja de eucalipto o raíz de ipecacuana.

Anacahuita

La droga está constituida por las hojas desecadas de *Blepharocalyx salicifolius* (H.B.K.) O. Berg. La *anacahuita* crece en las zonas intermedias del bosque ribereño, así como en las laderas altas de los montes serranos en el Uruguay. También en suelos arenosos de Uruguay, Argentina y Brasil. En Argentina es muy común en las selvas marginales de la rivera platense, así como en el Delta del Paraná, siendo una de las principales especies nativas que conforman este tipo de ecosistema. Probablemente la actividad beneficiosa asignada a esta especie sobre aparato respiratorio, radique en la composición de su aceite esencial, en especial en su rico contenido en *1,8 cineol* (60% aprox.), el cual se encuentra en especies de reconocida actividad en dicho aparato tales como *Eucalyptus globulus* y *Melaleuca alternifolia.* Se administra en forma de decocción de las hojas (20 g/l), endulzado con miel.

Chañar

La droga está constituida principalmente por la corteza y los frutos de *Geoffroea decorticans* (Gill. ex H. et A.) Burk., aunque en forma secundaria también se utilizan la flor y las hojas. La infusión de la corteza, flores, frutos u hojas se emplean para combatir trastornos del aparato respiratorio (tos, asma, resfríos, etc). También se emplea en forma de *arrope* (jarabe) para afecciones de las vías respiratorias. En todos los casos puede asociarse al *ambay* (*Cecropia pachystachya*). La corteza y hojas en infusión (con azúcar quemada) son recomendadas en casos de tos convulsa. La constatación de abundantes glúcidos y flavonoides en sus flores y frutos, le confererían a la especie sus propiedades demulcentes-emolientes sobre aparato respiratorio. La infusión se emplea al 3%, administrándose 1 taza cada 4 horas.



chañar



anacahuita

Pulmonaria

La droga está constituida por las sumidades aéreas de *Pulmonaria officinalis* L. La planta ha sido empleada popularmente desde antiguo en todo tipo de afecciones respiratorias, basándose en la tradicional *teoría de las signaturas*. Contiene entre sus constituyentes principales mucílagos, vitamina C, alantoína, flavonoides y trazas de alcaloides pirrolizidínicos. No existen en la actualidad evidencias científicas que justifiquen su uso en afecciones puntuales del árbol respiratorio, más allá que la lectura de sus componentes fitoquímicos pueda justificar. La presencia de alcaloides pirrolizidínicos limitaría enormemente su empleo.

Pulsatilla

Otra planta de raigambre popular en el manejo de afecciones respiratorias, pero de escasa constatación científica. Se emplean popularmente las hojas y flores de *Anemona pulsatilla* L. Entre sus componentes principales destaca la *protoanemonina*, que demostró experimentalmente actividad antiespasmódica, antitusiva y antibacteriana. Su uso por períodos prolongados puede causar depresión respiratoria y cardíaca, por lo que no se recomienda su empleo sin una supervización profesional que la justifique.

Mirto

La droga está constituida por las hojas desecadas de *Myrtus communis* L. Contiene un aceite esencial rico en -pineno, cineol, acetato de mirtileno, metil-eugenol y mirtenol. Empléase tradicionalmente como antitusivo, expectorante, antiasmático y en rinitis y faringitis. La infusión se emplea en base a 15 g/l, tomando 3 tazas al día. En inhalación: 1 g de esencia en 50 ml de agua. El aceite esencial suele ser alerginizante en niños con antecedentes.

ASMA BRONQUIAL



Introducción - Epidemiología

Se trata de una enfermedad que afecta al 3.5-7% de la población mundial. Según el NIAID (USA) existen más de 17 millones de personas en Estados Unidos que han sido diagnosticadas con asma, erigiéndose en la sexta enfermedad crónica más común en dicho país. A nivel infantil, esta afección afecta a más de 4.8 millones de niños en Estados Unidos, convirtiéndola en la enfermedad infantil crónica y grave más común. En este caso, suele afectar más a los niños que a las niñas. Más allá de la importancia que reviste como entidad nosológica, el **asma infantil** constituye un serio problema socio-educativo ya que es responsable de 10 millones de ausencias en la escuela cada año. El gasto social en Estados Unidos es de aproximadamente 11.3 mil millones de dólares cada año (incluyendo en dicho guarismo gastos directos e indirectos) a lo que hay que sumar la pérdida de casi 3 millones de días de trabajo por año en las personas mayores de 18 años.

En **Argentina**, la padecen cerca de 3 millones de personas, existiendo entre 400 y 500 muertes al año debido a este mal. Alrededor del 70% de los afectados no se trata o su tratamiento es insuficiente, según surge de un trabajo de campo realizado por el Hospital de Clínicas y el Centro de Investigación de Enfermedades Alérgicas y Respiratorias (Cidea) durante la última Semana del Asma en el año 2006. Otro estudio, el Airla, realizado en once mil pacientes de América latina, y publicado en la revista de la Organización Panamericana de la Salud, llega a la conclusión de que sólo el 2,4% de los pacientes logra el control de la enfermedad.

De acuerdo con registros estadísticos raciales, el asma es un 26 por ciento más frecuente en los niños afro americanos que en los niños caucásicos (de raza blanca), siendo el primer grupo el que registra el mayor número de hospitalizaciones y complicaciones clínicas. Las diferencias étnicas y genéticas también generan datos interesantes. Por ejemplo, entre los esquimales la enfermedad es prácticamente una rareza, a pesar del clima gélido donde habitan, en tanto que en la isla Tristán de Cunha (situada en el Atlántico Sur, entre América y África) uno de cada tres habitantes padece asma.

En las consultas generales norteamericanas se registran cada año más de 10 millones de visitas por esta enfermedad. Los casos de asma que terminan con la vida del paciente han ido incrementando en los últimos años. Tomando el período 1979-1996, las muertes por asma han aumentado un 120%, pasando de 2598 a fines de la década de los 70 a 5667 muertes en 1996. La aparición de asma está muy influida por la presencia de eccema atópico; generando una sintomatología que suele persistir hasta la adolescencia. En dos ocasiones se ha producido gran alarma ante la comprobación de que, en algunos países, el aumento de las muertes por asma alcanzaba el grado de epidemia. El primer episodio ocurrió en los años 60 en Gran Bretaña y el segundo en Nueva Zelanda en la década de los 80. En ambas ocasiones se relacionó el fenómeno con la utilización de dosis elevadas de broncodilatadores betamiméticos. En el primer caso, se trataba del isoproterenol y, en el segundo, del fenoterol. De ahí, el uso racional que hay que establecer con determinados fármacos, dada la alta sensibilidad de muchos pacientes a ciertos productos de consumo masivo.

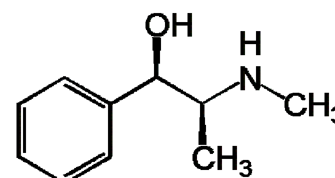
Abordaje terapéutico

La mayoría de fármacos empleados son broncodilatadores, los cuales producen un aumento del AMPc intracelular, el cual, por una parte, provoca una broncodilatación y, por otra, inhibe la degranulación de mastocitos y, por tanto, la liberación de mediadores broncoconstrictores (histamina, etc.). Existen diferentes mecanismos de acción involucrados: adrenérgico, anticolinérgico y relajante directo de la musculatura lisa bronquial.

Drogas Adrenérgicas

Destaca en este grupo la **efedrina,** alcaloide derivado de la feniletilamina, el cual se encuentra en la parte aérea de distintas *Ephedra* sp. (*E. sinica* Stapf. y otras). Se trata de un alcaloide **adrenérgico mixto** el cual al mismo tiempo que actúa directamente sobre los receptores adrenérgicos, estimula la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas. Por tanto, activa tanto receptores - como -adrenérgicos.

La estimulación de estos últimos provoca la activación del enzima adenilciclasa y el consiguiente aumento de la concentración de AMPc intracelular, produciendo así una broncodilatación. Atraviesa la barrera hematoencefálica y estimula el sistema nervioso central, en particular el centro respiratorio bulbar. Debido a que su actividad no se manifiesta de forma selectiva a nivel pulmonar, en la actualidad no se emplea como antiasmático, pero sí se incluye en formulaciones expectorantes y contra la tos. También, en gotas nasales descongestivas debido a que produce vasoconstricción como consecuencia de la activación de los receptores -adrenérgicos. Sin embargo, su empleo no debe exceder los 4-5 días.



efedrina

Ota especie empleada por su efecto broncodilatador beta-adrenérgico es la *Lobelia inflata* L., aunqe ya se encuentra en desuso. Se emplean las hojas, siendo ricas en alcaloides del tipo de la piperidina y metilpiperidina, entre los que destaca la **lobelina**. Ésta se comporta como analéptico respiratorio, aumentando la sensibilidad del centro respiratorio al anhídrido carbónico. Fue empleada en la reanimación cardiorespiratoria en asfixias y apneas de neonatos, aplicándose vía subcutánea e intramuscular. Por su efecto gangliopléjico similar a la nicotina (es antagonista), se la emplea actualmente en formulaciones antitabáquicas, para deshabituación nicotínica.

Drogas Anticolinérgicas

En este grupo se incluyen alcaloides de plantas de la familia Solanáceas, principalmente **atropina/hiosciamina** y **escopolamina**, los cuales bloquean los receptores para la acetilcolina. A nivel pulmonar, poseen actividad broncodilatadora y espasmolítica; no obstante su acción no es selectiva ya que también actúan sobre otros órganos.



Si bien antiguamente algunas drogas que los contienen se empleaban como antiasmáticos (hoja y sumidad florida de estramonio, *Datura stramonium* L.), en la actualidad es más interesante la utilización de derivados sintéticos que se administran por inhalación, evitando así la aparición de efectos secundarios indeseables como consecuencia del bloqueo de receptores muscarínicos de otros órganos. Fueron muy empleados hasta la década del '50 los cigarros para fumar en base a este tipo de drogas vegetales (ver figura). Se utilizan, principalmente, la tintura o el extracto alcaloídico total de la **hoja de belladona** (*Atropa belladonna* L.) en preparados calmantes de la tos o expectorantes para facilitar la eliminación de las secreciones bronquiales y la ventilación pulmonar.

Relajantes directos de la musculatura bronquial

Destaca en este grupo la **teofilina**, aislada a partir de las hojas de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze. Se trata de una base xántica que actúa directamente sobre la musculatura bronquial, relajándola, sin necesidad de estimular o bloquear receptores de neurotransmisores. Inhibe a la enzima fosfodiesterasa que cataliza la reacción de degradación del AMPc. Actúa, además, a nivel del SNC estimulando el centro de la respiración. No interfiere con la acción de otros broncodilatadores o antiasmáticos, al contrario, se ha observado una acción sinérgica entre teofilina y estimulantes $ß_2$-adrenérgicos.

Una droga vegetal interesante es el **fruto de visnaga,** procedente de la especie *Ammi visnaga* (L.) Lamarck., planta originaria de la región mediterránea europea y norte de África, siendo adventicia en América. Contiene *furanocromonas* antiespasmódicas, entre las cuales sobresale la *kelina*, las cuales relajan la musculatura lisa bronquial, especialmente sobre bronquiolos; y *piranocumarinas* con acción vasodilatadora coronaria, como la *visnadina*.

Por este motivo, los preparados de visnaga han sido utilizados desde la antigüedad en el tratamiento del asma, bronquitis crónica y tos ferina, así como también en caso de angina de pecho y trastornos espásticos del tracto digestivo, biliar y urinario. No obstante, su eficacia terapéutica no ha sido suficientemente probada. Este hecho, añadido a la aparición de efectos adversos (alergicas ocasionales, ictericia colestática reversible y niveles elevados de transaminasas hepáticas), ha determinado que la Comisión E considere inadecuado su empleo en terapéutica. La molécula de kelina ha servido de modelo estructural para la síntesis de otros antiasmáticos, como el ***cromoglicato disódico*** que inhibe la degranulación de mastocitos y se emplea en la prevención de ataques de asma.

Bibliografía general del Aparato Respiratorio

- Alonso, J. (2000). *Curso de Fitomedicina para Médicos y Farmacéuticos*. Buenos Aires. Edic. Fitociencia.
- Alonso, J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Rosario (Argentina). Editorial Corpus.
- Alonso J. (2006). *Plantas Medicinales Autóctonas de la Argentina. Bases Científicas para su Aplicación en Atención Primaria de la Salud.* Edic. Fitociencia.
- Blumenthal M. (1998). *The complete German Commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines*. Austin, Texas: The American Botanical Council.
- Braunig B, Dorn M, Knick E. (1992). Echinacea purpurea radix for strigthening the immune response in flu-like infections. *Zeitschrift für Phytotherapie* 13: 7-13.
- Brinker F. (1993).The rational treatment of coughs with botanical medicines. *British J Phytother* 3: 101-111.
- Bruneton J. (2001). *Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales.* 2ª Ed. Zaragoza: Acribia.
- Cañigueral S, Vila R. y Wichtl M. (Eds). (1998). *Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisana.* Milano: OEMF International.
- Delhey R (1991) El *chañar (Geoffrea decorticans):* Etnobotánica y utilización. *Parodiana.* 6: 337-362.
- Dietrich G.: *Aceites esenciales y aromaterapia.* Edit. Integral. 1a. Edic. Oasis S. A. (1992).
- Ernst E.; März R. and Sieder C. (1997) A controlled multi-centre study of herbal versus synthetic secretolytic drugs for acute bronchitis. *Phytomedicine*. 4: 287-93.
- ESCOP (2005). *Monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products*. Exeter: ESCOP; Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme NewYork.
- Farreras Valenti P, Rozman C. (2004). *Tratado de Medicina Interna*. 15ª. Ed. Madrid: Harcourt S.A.
- Flórez J. (2004). *Farmacología Humana*. 4ª Ed. Barcelona: Masson.
- Krigler B.: (2003) Echinacea. *Am Fam Physician* 67 (1): 77-80.
- Kurz H. (1987). *Pharmakologie von Antitussiva und Expektoranzien*. Deutsche Apotheker Zeitung, 127, Suppl. 5: 20-26.
- Loughlin G. (1986) *Bronquitis*. En: Kendig E. and Chernik V. *Alteraciones del aparato respiratorio en niños*, págs.: 341-350. 4ª Ed. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana.
- Mandrile E. y Bongiorno de Pfirter G. (1993). Farmoplantas: Tomillo. *Bifase*. 7 (3): 32-6.
- Muller Limmroth W.; Frohlich H. (1980) Effects of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport. *Fortschr. Med*. 98 (3): 95-101.
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J. (1996) *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London.
- Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M. and Hoffman B. (1998*) Farmacología Integrada.* Madrid: Harcourt S.A.
- Schultz V, Hänsel R., Tyler V. (2001) *Rational Phytotherapy.* 4ª Ed. Berlin: Springer.
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. (2003) *Fitoterapia: Vademécum de Prescripción*. 4ª Ed. Barcelona: Masson.
- Wagner H. and Wiesenauer M. (1995) *Phytotherapie. Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika.* Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Weiss R. and Fintelmann V. (2000) *Herbal Medicine*. 2ª Ed. Stuttgart: Thieme.
- WHO (1999 y 2002) *WHO monographs on selected medicinal plants.* Vols. 1 y 2. Geneva: WHO.

APARATO CARDIOVASCULAR



Introducción

Las afecciones cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad en el mundo moderno. Infartos, coronariopatías, valvulopatías, hipertensión arterial, enfermedad de Chagas e insuficiencia cardíaca son las más importantes en cuanto a la frecuencia de aparición. Ante ello, la farmacopea química ha desarrollado una serie de drogas que han dado muy buenos resultados, entre las cuales se incluyen muchas provenientes del reino vegetal.

Factores de riesgo

- estrés psico-físico
- tabaquismo
- drogas
- sedentarismo
- hipercolesterolemia
- malnutrición.

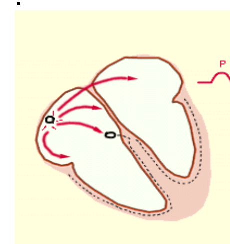
En cuanto al aspecto farmacológico, debemos tomar en consideración que muchos fármacos de síntesis son, hoy por hoy, insustituibles. Sin embargo, eso no quita que podamos implementar los beneficios que pueden aportar muchas plantas medicinales, de las cuales se desconocen muchos aspectos vinculados a su utilidad en el aparato que nos ocupa.

Repaso Fisiopatológico

El corazón es un órgano muscular que se caracteriza por tener la facultad del *automatismo,* esto es, la de generar su propio ritmo debido a la existencia en su seno, de un *sistema conductor*. De esta manera se generan las contracciones cardíacas, responsables del trasporte del flujo sanguíneo al resto de los órganos.
Las propiedades con las que cuenta el músculo cardíaco son las siguientes:

Automatismo: Dependiente del sistema de conducción.
Ritmo: Dependiente también del sistema de conducción.
Conductibilidad: Capacidad de conducir o trasmitir el impulso. Cuando esta capacidad se pierde se hablará de *bloqueos.*
Excitabilidad: Capacidad de la fibra cardíaca de responder al impulso.
Contractilidad: Capacidad de acortamiento de las fibras estriadas cuando son estimudas. Responden a la Ley de Frank-Starling (la capacidad de acortamiento o contractililidad es inversamente proporcional al grado de estiramiento de la fibra).
Refractariedad: Capacidad del miocardio de responder a un nuevo estímulo mientras se está despolarizando.

La actividad eléctrica cardíaca se origina en el *nodo sinusal*. El impulso es transmitido rápidamente a lo largo del atrio derecho hasta alcanzar el nodo aurículo-ventricular. Esto genera la *onda P* visible en el electrocardiograma. Normalmente la frecuencia cardíaca de un adulto ronda los 60-90 latidos por minuto, mientras que en los neonatos, puede alcanzar los 120 latidos por minuto. Si por alguna circunstancia se altera el *nódulo sinusal*, el mismo no podrá trasmitir el impulso. De esta manera, el corazón optará por un sistema alternativo, que en primera instancia estará comandado por el *nódulo de Aschooff-Tawara,* y en el supuesto que éste tampoco pudiera generar el impulso, el corazón cuenta con una tercer alternativa dada por el sistema del *Haz de His.*



Sistema nodal

Es por ello que en condiciones normales, el impulso trasmisor está *prácticamente asegurado siempre.* En cuanto al papel que juega el sistema neurovegetativo, podemos decir que el ***sistema simpático*** se encarga de *acelerar la frecuencia, estimula la conductibilidad, excitabilidad y contractilidad cardíacas.* En cambio el ***sistema parasimpático*** actúa de manera inversa.

Insuficiencia Cardíaca

Se define como la incapacidad por parte del corazón para mantener un volumen minuto adecuado a las necesidades del organismo. Sus causas pueden obedecer a:

❶ **Alteraciones del Ritmo**: Taquicardias, extrasístoles, etc.

❷ **Congestión Circulatoria**: En aquellos casos en los que el volumen de sangre circulante está excedido, como es el caso de la *insuficiencia renal aguda* y *crónica*, *transfusiones*, *mixedema*, etc.

❸ **Fallas en la Contractilidad**: Como se observa en los trastornos propios del miocardio (miocardiopatías), en el infarto, en las valvulopatías donde se generan sobrecargas de presión (como sucede en la estenosis aórtica, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar y estenosis pulmonar); o sobrecargas de volumen (como sucede en la insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica, fiebre, hipertiroidismo).

❹ **Fallas en la "Compliance"**: Se define como "compliance" a aquella relación entre la distensibilidad por parte del ventrículo y la presión de llenado durante la diástole. Fallas de la compliance que originan Insuficiencia Cardíaca se observan en casos de *taponamiento agudo o crónico del corazón*, *miocardiopatía hipertrófica, fibrosis endomiocárdica, fibroelastosis*.

CLASIFICACIÓN DE LOS FITOFÁRMACOS ACTIVOS EN PATOLOGÍAS CARDÍACAS

Como ya fuera señalado, una importante cantidad de drogas activas en enfermedades cardíacas, proceden del reino vegetal. Dichas drogas pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Heterósidos cardiotónicos
- Otros productos terpénicos
- Sustancias Nitrogenadas
- Compuestos Polifenólicos

Heterósidos Cardiotónicos

Poseen en su estructura una parte glucídica y otra no glucídica (aglicón o genina). Esta última es la más activa. Sus acciones farmacológicas se realizan de la siguiente manera:

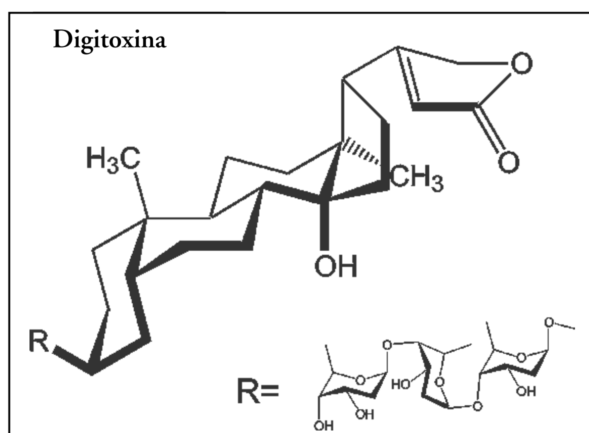
Sobre el corazón:

Inotropa Positiva: Por inhibición de la bomba Na-K-ATPasa de membrana.
Cronotropa Negativa: Por aumento de la actividad vagal y disminución de la actividad simpática. Genera mejoras en la circulación y en el volumen minuto cardíaco.
Dromotropa Negativa: Por inhibición de la bomba Na-K-ATPasa en las fibras de Purkinje. Disminución de la conducción del nodo AV.

Acción diurética: Actúan principalmente por mejora de la función hemodinámica, y no por una acción directa sobre riñón. Al acortar el período refractario de la fibra cardíaca, son capaces de generar arritmias.

Entre las principales plantas con heterósidos cardiotónicos se destacan:

Digitalis purpurea **L***:* La droga está constituida por la hoja. La especie es originaria del oeste de Europa y naturalizada en Norteamérica, estando su hábitat conformado por áreas soleadas (pertenece al grupo de las plantas *heliófilas*), bosques claros, zonas recién taladas, terrenos silíceos y ácidos. Hoy se encuentra extensamente cultivada y como ornamental en jardines. En Argentina se la puede hallar silvestre en la región lacustre de los valles andino-patagónicos, habiendo sido introducida en el siglo XVII desde la isla Chiloé (Chile) por los Jesuitas. De su hoja se extrae *digitoxina* principalmente.



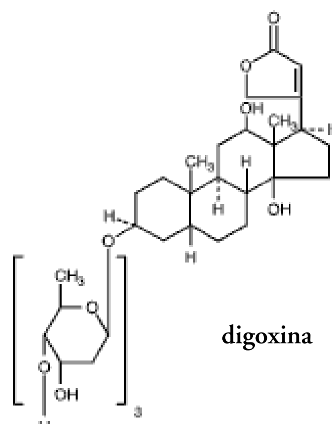


La acción inotropa positiva beneficiosa en la insuficiencia cardíaca congestiva se ejerce independientemente del ritmo cardíaco predominante, siendo en todos los casos dosis-dependiente. El efecto es similar tanto sobre el músculo auricular como sobre el ventricular. La acción inotrópica estaría vinculada a un efecto inhibitorio de la enzima *ATP-asa* Na^{+}/K^{+} dependiente unida a la membrana celular. Por otro lado, la *digital* incrementa la actividad vagal central, que tiende a disminuir el tono y la excitabilidad cardíaca, contrarrestando el efecto estimulante de la acción periférica. De esta manera se facilita la trasmisión muscarínica en el corazón, lo cual permite disminuir la frecuencia cardíaca (efecto cronotropo negativo), retrasar la conducción auriculoventricular y prolongar el período refractario del nodo A-V y del Haz de His. Este último efecto es útil en la fibrilación auricular.
Debido al mecanismo de metabolización hepática, la *digitoxina* puede acelerar su metabolización cuando se administran drogas inductoras de enzimas microsomales tales como la *fenilbutazona, rifampicina, fenobarbital* y *fenitoína.* También potencian su acción: *penicilina, tetraciclina, eritromicina, anfotericina B, glucocorticoides, laxantes, diuréticos, calcioantagonistas, reserpina, salicilatos, carbenoxolona y amiodarona.*
Tradicionalmente la dosis inicial de carga que se adminsitra al paciente se denomina *dosis de digitilización* y la misma dependerá de la afección a tratar y de la susceptibilidad del organismo a la droga. La dosis terapéutica de la misma muchas veces se aproxima a la dosis considerada tóxica. En lo que respecta a la *digitoxina*, su alta vida media dificulta su utilidad médica, por lo que suele prescribirse más frecuentemente la *digoxina* (ver a continuación). Debido al alto índice de toxicidad respecto a formas no estandarizadas, no se recomiendan las infusión, tinturas o jarabes.

***Digitalis lanata* L.**: Esta especie, muy similar a la anterior, habita el centro y sud de Europa. Es cultivada en Suiza, Hungría, Grecia, Rusia, Holanda, Canadá y Estados Unidos. Fue introducida en varios países iberoamericanos, entre ellos Ecuador y Brasil. Las flores son de color amarillo cremoso o purpúreo. Tiene mayor cantidad de glucósidos cardiotónicos (0,5-1%) en comparación a *D. purpurea,* los cuales se concentran en las hojas en roseta del primer año de vegetación. El contenido en glucósidos alcanza su máximo durante la época de floración. Entre los glucósidos cardiotónicos más importantes figuran los glucósidos primarios *lanatósidos A, B, C, D, E,* y los secundarios (por hidrólisis enzimática de los lanotósidos): *digoxina, neodigoxina, digoxigenina, diginatigenina, gitaloxigenina, digitoxigenina*.
Las hojas del segundo año de *Digitalis lanata* contienen un mayor porcentaje de *lanatósido C* a pesar que el contenido total de heterósidos sea menor que en hojas del primer año. Los heterósidos más abundantes son los *lanatósidos A* y *C* y la *digoxina* (cada uno representa alrededor del 30% de los heterósidos totales). De ellos, el *lanatósido C* y la *digoxina* son los más empleados. También la planta presenta saponinas (*tigonina y digitonina).*



Flor de *D. lanata*



digoxina

Las acciones de la *digoxina* a nivel cardíaco ya fueron descriptas en ocasión de lo descripto para *D. purpurea.* El mecanismo de acción radica en la inhibición de la enzima *adenosintrifosfatasa* ligada a la membrana celular, lo cual interfiere en la bomba de Na-K, haciendo que entre más Na intracelular (se intercambia por Ca extracelular) que al entrar en el sarcolema provoca la contracción. Respecto a la farmacocinética de la *digoxina* se puede decir que su nivel de absorción es del 60-80%. Esta absorción mejora cuando el vehículo es hidroalcohólico. No obstante, existen variaciones en los diferentes preparados comerciales semisintéticos. En el 10% de los pacientes se ha observado que casi un 40% de la *digoxina* administrada oralmente es convertida por la microflora intestinal en un compuesto inactivo: *dihidro-digoxina*.
Las dosis de digitalización iniciales para pacientes vírgenes de tratamiento dependerán de la urgencia del caso y de la presentación del producto. Una digitalización rápida con comprimidos de *digoxina* 0,25 mg. requerirá 4 comprimidos diarios (1 mg) durante cuatro días. Luego, 1 ó 1 y 1/2 comprimidos diarios como mantenimiento, haciendo descansos dos veces a la semana (por ejemplo, miércoles y domingo). La *digoxina* ha sido empleada exitosamente junto a otros fármacos, como *inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I)* y diuréticos en casos de disfunción ventricular izquierda. La demanda de *digoxina* se encuentra aumentada en pacientes con hipertiroidismo y reducida en insuficiencia renal, hipotiroidismo y edad avanzada. Los efectos adversos y/o tóxicos ya fueron señalados en *D. purpurea.*

> **Entre los efectos tóxicos de los digitales (*D. purpurea* o *D. lanata*) cuentan: *vómitos, diarreas, mareos, visión confusa, pulso lento, sudor frío, shock e incluso muerte.* La alta variabilidad de heterósidos en sus hojas hace que se empleen sólo productos semisintéticos estandarizados.**



***Nerium oleander* L**: Este arbusto crece a orillas de las corrientes de agua y también en cauces secos o en tierras bajas. Originario de Europa y Sur de Asia, la *adelfa* es frecuentemente cultivada en parques y jardines en forma ornamental. Se encuentra aclimatada en Indochina, norte de África y regiones subtropicales de América. La droga vegetal está constituida por la hoja de la cual se obtienen los heterósidos *oleandrina* (mayoritario), *estrofantina, folinerósido* y *neriantósido.*
Estudios farmacocinéticos efectuados en roedores con *oleandrina* marcada administrada por vía oral (80 mg/kg) evidenciaron una rápida absorción (Cmax. 20 minutos) pero una vida media de eliminación prolongada (2,3 +/- 0,5 horas), calculándose la biodisponibilidad en un 30%.

***Adonis vernalis* L.**: Conocido como *botón de oro,* esta planta de origen europeo (centro y oriente) crece en zonas montañosas altas, húmedas y pedregosas, con orientación al sur. Puede cultivarse en jardín. De su parte aérea se obtiene *cimarina,* su principal heterósido cardiotónico. La actividad de éste es similar a la *digital* o a la *estrofantina*, aunque de efecto más rápido y menos marcado y muy poco acumulativo. Esto último permitiría incorporarlo en el período de descanso del digital.



La *cimarina* aparece en algunos productos estandarizados europeos al 0,2%. En pacientes con enfermedad coronaria isquémica dicho glucósido ha demostrado incrementar la función ventricular sistólica y la velocidad de relajación isovolumértica. En cambio, no produce modificaciones sobre las variables de la función ventricular diastólica. La *cimarina* resulta útil en insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA grados I y II), extrasístoles y taquicardia, especialmente cuando están acompañadas de ansiedad y nerviosismo. De acuerdo con la Farmacopea Alemana (DAB 9) la dosis de la droga vegetal es de 0,6 g/día. La máxima dosis diaria permitida es de 3 g, no excediendo dosis simples de 1 g.

***Leonurus cardiaca* L.**: Conocida como *agripalma,* esta planta es originaria de Tartaria, aunque se ha extendido por todo el continente euroasiático, creciendo en zonas cercanas a las montañas, terrenos baldíos y a la vera de los caminos. La droga está constituida por las sumidades floridas. Sus heterósidos cardiotónicos le brindan una acción sedante, antiarrítmica y ligeramente hipotensora. A nivel cardíaco, la *agripalma* se ha visto útil en aquellas bradicardias supraventriculares no sinusales, restaurando la hiperexcitabilidad neuromuscular por su efecto batmotropo negativo y su contenido rico en *potasio*. Por otra parte, presenta una acción cronotropa negativa mediana, similar a la *escrofularia* y *adonis.* Se recomienda en aquellos casos de distonías neurovegetativas (arritmias, palpitaciones, ansiedad, etc), utilizando en esos casos la infusión ó la tintura. Dentro de las formas galénicas recomendadas, existe la infusión (30-50 g/l., a razón de 1,5 g por taza) y la tintura (1:10), a razón de 25 gotas, 3 veces al día.

***Convalaria majalis* L.**: Más conocida como *lirio de los valles,* se trata de una pequeña planta herbácea, originaria de las zonas boscosas o alpinas de Europa (es espontánea en Inglaterra), Asia oriental (Siberia) y Norteamérica. Crece silvestre en terrenos rocosos, húmedos y calcáreos. La droga vegetal está constituida por la flor, la cual suele adornar los ramos de las novias (muguet). Sus principios cardiotónicos son la *convalotoxina* y el *convalósido.* La actividad cardiotónica se ha visto más rápida pero más fugaz que la de los digitales. En Europa existen preparados estandarizados (Convacard®) conteniendo 0,2-0,3% de glucósidos cardiotónicos. La dosis de mantenimiento por vía endovenosa es de 0,2-0,3 mg y por vía oral de 2-3 mg.

Leonurus cardiaca



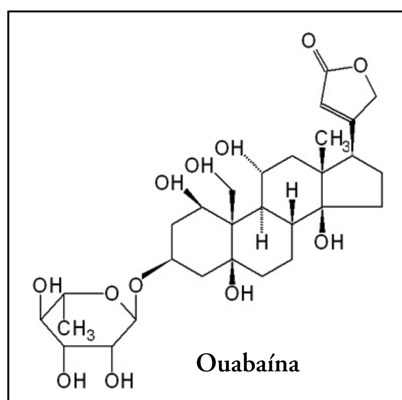


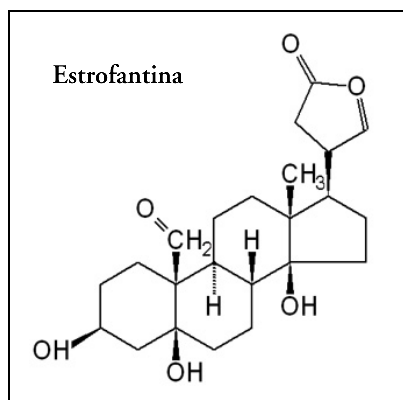
Convalaria majalis

Urginea maritima L. (*Urginea scilla* L.): Se trata de una planta originaria de la cuenca del Mediterráneo, extendiéndose desde Siria a Sudáfrica (pasando por las Islas Canarias), donde crece en terrenos arenosos cercanos al mar. Conocida popularmente como *escila* o *cebolla de mar,* de su bulbo se obtiene el heterósido *proscilaridina A,* cuya actividad cardiotónica es menor a la del digital.

Strophanthus kombe Oliver (*S. hispidus*): Planta originaria de las regiones ecuatoriales de Asia y África. De su semilla se obtiene *estrofantina,* la cual presenta un efecto cardiotónico similar, aunque menos eficaz, que el digital. Se empleaba como veneno en las puntas de flecha de algunos nativos. La estrofantina no se absorbe por vía oral y lo hace erráticamente por vía intramuscular, por lo que debe administrarse siempre por vía intravenosa. Caracteriza por ser poco bradicardizante, siendo su período de latencia muy corto y su poder de acumulación muy escaso. Resulta útil en emergencias tales como la insuficiencia cardíaca izquierda (edema agudo de pulmón). Rara vez se emplea como medicación de mantenimiento. Dosis: 0,25 mg por vía intravenosa lenta, que puede repetirse si es necesario.

Strophanthus gratus Hook: Más conocida como *estrofanto,* de su semilla se obtiene *ouabaína* (4-8%). Esta sustancia también se obtiene de la semilla y raíz de *Acocanthera spp.* Es el cardiotónico que tiene menor período de latencia y menor poder de acumulación, por lo que es el más manejable y el más útil en situaciones de urgencia ante una insuficiencia ventricular izquierda. Sin embargo, es menos utilizado que la *estrofantina.* Las indicaciones y dosis son similares a esta última. Ninguno de estos dos últimos digitálicos son útiles para tratamientos de sostén, aunque en alguna ocasión puede ser necesario utilizarlos durante un largo período de tiempo.





Helleborus niger L.: El rizoma del *heléboro negro* o *rosa de Navidad* es rico en heterósidos cardiotónicos, siendo el principal la *helebrina.* Pequeñas sobredosis pueden ocasionar la muerte por fibrilación auricular, de ahí que no se utilice.

Thevetia neriifolia Juss: Conocida como *adelfa amarilla,* de su semilla se obtiene el principio cardiotónico conocido como *tevetina B,* el cual es poco utilizado (insuficiencia miocárdica suave o intolerancia al digital).

Datos Farmacocinéticos	Digitalis purpurea	Digitalis lanata	Adonis vernalis	Convalaria majalis	Nerium oleander	Urginea maritima
Glucósido principal	Digitoxina	Digoxina	Cimarina	Convalatoxina	Oleandrina	Proscilaridina A
Absorción (%)	95-100	60-80	21-46	10	65-86	20-30
Vida media medida en horas	200 aprox.	40 aprox.	13-23	----	----	23-49
Tiempo de acción	10-21 días	4-8 días	2,8 días	---	2,65 días	2-3 días
Unión a proteínas	90-97%	20%	----	16%	50%	85%
Excreción	Riñón, bilis	Riñón (>)	Riñón (>)	Riñón (>)	Riñón(>)	Riñón (>)

Otros Productos Terpénicos

El más importante en este pequeño grupo es *Arnica montana* L. cuya flor contiene compuestos terpénicos con actividad inotropa positiva. Por potencial toxicidad, su uso interno no es recomendado.

Sustancias Nitrogenadas

Destacan en este grupo las especies con *bases xánticas*, cuya acción inotropa (+) permite una mayor actividad sobre SNC (ej. *cafeína)* y una mayor actividad sobre el aparato cardiovascular (ej. *teofilina).* Otros ejemplos dentro de este grupo son los *alcaloides antiarrítmicos* (*quinidina, ajmalina, esparteína).*

Bases Xánticas: La ***teofilina*** se obtiene en forma sintética debido a la escasa concentración hallada en los vegetales. La ***cafeína,*** en cambio, es más abundante y se obtiene principalmente de especies como *Ilex paraguariensis, Thea sinensis, Paullinia cupana, Cola nitida, etc.* En el caso del té común se requiere una infusión de no más de 3 minutos de contacto entre la hierba y el agua para obtener *cafeína,* en tanto una permanencia de más de 9 minutos permite concentrar mayormente taninos.

Alcaloides Antiarrítmicos: La ***quinidina*** se obtiene de la corteza de *Cinchona spp. (C. pubescens = C. succirubra, C. calisaya, C. ledgeriana)* y corteza de *Remijia pedunculata* y *R. purdienda.* Se trata de un dextro-estereoisómero de la *quinina,* muy importante en el abordaje de la fibrilación auricular actualmente. La actividad antiarrítmica fue descubierta casualmente por la mejoría que experimentaban a nivel cardíaco enfermos de paludismo tratados con esa droga. La *quinidina* actúa reduciendo la entrada de Na a la célula lo que provoca un aumento del potencial de acción, con disminución de la velocidad de despolarización celular y un aumento del período refractario.
De esta manera contribuye a disminuir la frecuencia cardíaca y la excitabilidad, evitándose los fenómenos de hiperautomatismo. Una droga que presenta propiedades similares a la quinidina es la *ajmalina.* La ***ajmalina*** se obtiene de la raíz de *Rauwolfia spp. (R. serpentina, R. vomitoria y R. tetraphyla).* Esta sustancia es un depresor cardíaco, siendo utilizada como antifibrilante en casos de taquicardias descompensadas. Por su similitud con la *quinidina*, solía prescribirse en casos de extrasístoles y taquicardias supraventriculares. Sin embargo, el potencial riesgo de originar fibrilación, bloqueo o paro cardíaco (20% de mortalidad en casos de intoxicación), ha abandonado su empleo. Por último, la ***esparteína*** es obtenida de la sumidad de la *retama negra (Sarothamnus scoparius* L. = *Cytisus scoparius* L.). La *esparteína* durante algún tiempo se empleó como tónica cardíaca y también como uterotónica.

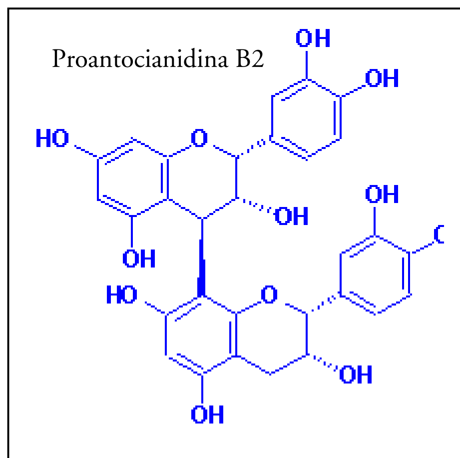
Compuestos Polifenólicos

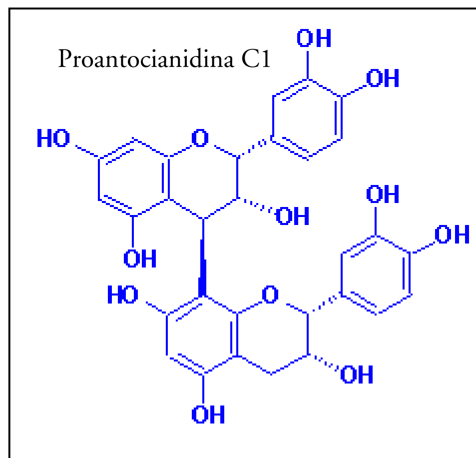
En este grupo destacan dos especies fundamentalmente:

Ammi visnaga Lam: La *biznaga* posee en sus frutos *piranocumarinas (visnadina* y *samidina)* y *furanocromones (kelina, visnagina).* Todas estas sustancias presentan actividad espasmolítica sobre las arterias coronarias, así como en musculatura lisa bronquial, vías biliares, región génitourinaria y tracto gastrointestinal. La *visnagina* demostró mayor actividad, en especial sobre espasmos inducidos por iones potasio, lo cual sugiere que actuaría por bloqueo de los canales de calcio. También presenta un efecto hipotensor arterial debido a respuesta vasorelajante arterial. Por su parte, la *visnadina* no solo es espasmolítica, sino también vasodilatadora coronaria. La aparición de efectos colaterales tales como *alergias y fotosensibilización* ha hecho que en la actualidad no se emplee medicinalmente.

Crataegus laevigata DC. *(C. oxyacantha* L., *C. monogyna* Jaq.*)*: Más conocido como *espino albar,* de este arbusto se emplean las sumidades floridas (de las cuales derivan la mayoría de los trabajos científicos realizados) o sus frutos rojos desecados (con ellos se hacen algunos extractos). El *espino albar* tiene una amplia distribución, ocupando el centro de Europa, región mediterránea occidental, costa atlántica, oeste de Asia, sur de Escandinavia, Norteamérica, norte de África y Siberia.

Contiene como principios activos: proantocianidinas (A2, B2, C1), heterósidos flavónicos (O- y C-heterósidos de flavonas y flavonoles tales como el *rutósido, hiperósido, 2”-O- - L-ramnosil-vitexina).* Otros componentes: *feniletilamina (tiramina), ácidos fenoles, triterpenos, esteroles.* Según la Farmacopea Europea, deben contener un mínimo de 1,5% de flavonoides totales expresados como hiperósido





Acciones Farmacológicas

- ✓ Inotropa (+) por acción de las *proantocianidinas* sobre la fosfodiesterasa.
- ✓ Dromotropa (+) y batmotropa (-).
- ✓ Cronotropa (-) debido a la actividad de las *proantocianidinas.*
- ✓ Mejora la perfusión miocárdica y el flujo coronario (por mayor aporte de oxígeno, aumentando la tolerancia miocárdica a la deficiencia de oxígeno en condiciones de hipoxia. Acción espasmolítica a nivel de las coronarias.
- ✓ Disminución de la resistencia vascular periférica (por disminución de la presión sistólica y efecto diurético suave).
- ✓ Antiarrítmica (en especial como preventivo).
- ✓ Actividad antioxidante (*flavonoides y proantocianidínicos).*
- ✓ Sedante suave (el tono simpático exaltado más acción espasmolítica).

De acuerdo con los ensayos clínicos efectuados con extractos hidroalcohólicos de esta especie, el suministro de dosis de 160-900 mg/día (extractos valorados en proantocianidinas y/o flavonoides), a lo largo de 4-8 semanas de tratamiento, genera un incremento del trabajo cardíaco y un descenso en la relación tensión arterial/frecuencia cardíaca. No se han referido efectos colaterales importantes.

Indicaciones del Espino Albar

Insuficiencia cardíaca inherente a los estadíos I y II de la escala de la New York Heart Association.

- ✓ Insuficiencia cardíaca incipiente.
- ✓ Insuficiencia cardíaca crónica por enfermedad coronaria.
- ✓ Insuficiencia miocárdica leve.

Sensación de opresión precordial.
Arritmias débiles y palpitaciones nerviosas.
Corazón senil que no precise digitálicos.



Dosis y Recomendaciones Terapéuticas

Droga (sumidad florida): 1-1,5 g, 3-4 veces al día.
Extracto hidroalcohólico seco (6:1): 160-900 mg/día.
Duración del tratamiento: *para trastornos de insuficiancia cardíaca, mínimo 6 semanas.*
Puede indicarse en los días de descanso durante la toma de digitálicos.
Puede asociarse a *valeriana y*/o *pasiflora* en trastornos de ansiedad.
En Argentina se comercializaron cápsulas con extractos de las sumidades floridas de *Crataegus oxyacantha* a razón de 270 mg/cápsula (con valoración del 2% de flavonoides), recomendándose 2-6 cápsulas diarias.
No presenta interacciones ni contraindicaciones.

Fórmulas Útiles

FÓRMULA PARA PALPITACIONES *

Passiflora incarnata.................... TM
Crataegus oxyacantha................. TM
Lavandula officinalis.................. TM
aa 30 ml

Dosis: 30-40 gotas, 3 veces al día.

SEDANTE-ESPASMOLITICA **

Tintura de Belladona.................. 25 g
E.F. de Crataegus oxyacantha....... 25 g
E.F. Passiflora incarnata............. 25 g
Tintura de Convalaria majalis...... 25 g

Dosis: 20-40 gotas, mañana y noche.

Referencia de Formulación:

* Sociedad Francesa de Fitoterapia y Aromoterapia.
** Producto comercial Passacanthine de Laboratorios Lafage.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL



Introducción

Las afecciones cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad en el mundo moderno. Infartos, coronariopatías, valvulopatías, hipertensión arterial, enfermedad de Chagas e insuficiencia cardíaca son las más importantes en cuanto a la frecuencia de aparición.

Definición

La hipertensión arterial (HTA) es el aumento desproporcionado de los valores tensionales basales en relación principalmente con la edad. La presión arterial normal en un adulto alcanza un valor de máxima no mayor de 140 mmHg y de mínima no mayor de 90 mmHg. por encima de estos valores hay hipertensión. Los niveles de tensión arterial (TA) tienen una relación contínua con el riesgo de enfermedad cardiovascular por lo cual la definición de HTA conforma un síndrome multifactorial que ha alcanzado notable importancia en los últimos años debido a la morbimortandad que puede generar.

Clasificación

Para poder arribar al diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) es necesario aplicar una correcta técnica de medición; los valores deben ser establecidos sin tomar medicación antihipertensiva previa ni padecer enfermedad aguda. Los valores de TA deben representar el promedio de dos o más lecturas efectuadas en dos o más visitas luego de la primera entrevista.
La clasificación de Tensión Arterial propuesta por el Comité Conjunto sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de EEUU en su 6° Comunicación (*Joint VI*-1997) junto al Subcomité de Normativas de la Organización Mundial de la Salud-Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial (WHO-ISH, 1998), es la siguiente:

Categoría	Sistólica	Diastólica
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130-139	85-89
HTA – Grado 1 (leve)	140-159	90-99
HTA – Grado II (moderada)	160-179	100-109
HTA – Grado III (grave)	180-209	110-119
HTA – Grado IV (muy grave)	> 210	> 120

Este Informe VI del *Joint National Committee*, sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial es un documento que se elabora en Estados Unidos de Norteamérica como guía para los médicos clínicos que deben atender pacientes con hipertensión arterial. Dado la calidad de los miembros que constituyen el *Joint* junto con el elevado nivel científico de los informes, han hecho que sean tomados en cuenta por todos los especialistas en hipertensión del mundo. En noviembre de 1997 fue presentado en la reunión anual de la Asociación Americana del Corazón, y pocos días después publicado en Archivos de Medicina Interna. Este informe no es solamente una actualización de cifras sino una completa actualización en prevención, diagnóstico precoz, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial.

Definición de Hipertensión Moderada

Las últimas guías de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Internacional de Hipertension (WHO/ISH) definen por primera vez la *hipertensión moderada* a partir de los valores de las presiones arteriales diastólica y sistólica y no sólo a partir de los valores de la diastólica como ha ocurrido en la mayor parte de los estudios clínicos realizados en enfermos hipertensos. En efecto, hay una evidencia cada vez mayor que la presión sistólica debe ser también tenida en cuenta a la hora de tratar un enfermo hipertenso, estando el riesgo cardiovascular asociado a ambos tipos de presión.
Más aún, algunos estudios sugieren que determinados accidentes cardiovasculares están asociados a valores elevados de la presión sistólica. En resumen, un diagnóstico de hipertensión moderada puede ser considerado cuando valores de presión arterial diastólica de 90-105 mm de Hg asociados a valores de la sistólica de 140-180 mm de Hg son repetidamente observados durante 4 semanas sin intervención farmacológica durante este período. Después de un período adicional observación de 3 meses, se deberá instaurar un tratamiento si la presión diastólica es de 100 mg de Hg o más (independientemente del valor de la sistólica) o si los valores de la sistólica se encuentran entre 160 y 180 mm de Hg con unos valores de la diastólica de 95 mm de Hg o más.

Datos Epidemiológicos

La hipertensión arterial afecta en promedio al 10% de la población y se considera que es causal de la mitad de los accidentes cardíacos y del 80% de los accidentes vasculares, siendo la principal causa de mortandad. En los países industrializados, el porcentaje de hipertensos aumenta con la edad, pasando de menos del 5% en la adolescencia a más del 50% en la edad de la jubilación. Por ejemplo, la prevalencia de hipertensión en España se estima en un 20-30%. Tanto la observación epidemiológica como los estudios experimentales han permitido determinar una serie de factores que se encuentran estrechamente relacionados con la HTA: edad, sexo, herencia, raza, consumo de sal, exceso de peso, consumo exagerado de alcohol, tabaquismo, dislipidemia y estrés. En Argentina, las encuestas determinaron que sólo el 50% de los hipertensos conoce su enfermedad; de ellos sólo el 50% recibe tratamiento, los que a su vez están controlados en un 50% de los casos.

Clasificación

Hipertensión primaria o esencial : es aquella que aparece en un 60-65% de los pacientes hipertensos (antes de los avances en la comprensión etiológica de esta enfermedad correspondía a un 90%) y no se correlaciona con alguna causa conocida. Podría estar ligada a factores genéticos, tóxico-ambientales, sedentarismo o alimentarios.

Hipertensión arterial secundaria: responde a una etiología conocida, siendo sus causas más frecuentes: patologías renales, endócrinas (tumor de las suprarrenales, feocromocitoma), coartación aórtica, embarazo, iatrogenia farmacológica, origen alimentario, etc. Para comprender los mecanismos que inciden en la aparición de esta enfermedad y en su posterior tratamiento, se tendrán en cuenta 3 factores determinantes, como son:

- Volemia.
- Gasto cardíaco.
- Resistencia vascular periférica.

Complicaciones

La HTA incrementa la mortalidad general por favorecer la aparición y desarrollo de graves enfermedades. La insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y otros síndromes coronarios agudos, están estrechamente ligados a la HTA.

Tratamiento

Llegado el momento de la medicación, por lo general se realizan esquemas terapéuticos pre-establecidos, ya que un paciente hipertenso suele ser un paciente "etiquetado" al cual se le administran una serie de fármacos "de manual", sin contemplar muchas veces temas inherentes a su estilo de vida, condiciones de estrés, tabaquismo, alimentación, genética, raza, etc. En muchos casos se acude a la *polifarmacia,* para la cual se prescriben tres o cuatro fármacos para combatir esta dolencia, con el consiguiente problema de interacciones medicamentosas, gasto económico, confusiones posológicas o sencillamente olvidos en las tomas.

Si bien muchos fármacos de síntesis resultan insustituibless (en especial en casos moderados a graves), eso no quita que se puedan implementar los beneficios del aporte de muchas plantas medicinales. No obstante, antes de pensar en cualquier medicación, deberá realizarse un cambio en el estilo de vida del paciente, ya que en alteraciones dedicho estilo de vida muy probablemente se haya originado la enfermedad. Estas medidas no-farmacológicas deben ser evaluadas durante un máximo de 12 meses. Si no se consigue con ello normalizar la TA, se considerará el uso de fármacos antihipertensivos.

Las instancias a seguir son las siguientes:

a) *Reducir el sobrepeso y mantener el peso normal.* Numerosos estudios han comprobado aumento en las cifras tensionales en relación con el incremento del peso corporal. Un índice de masa corporal > 27,8 kg/m^2 en varones y > 27,3 kg/m^2 en mujeres, acompañado de un contorno de cintura > 98 cm en varones y > 85 cm en mujeres, se asocia con hipertensión arterial, dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia), diabetes y aumento de la mortalidad de origen coronario. La reducción del peso excesivo disminuye la TA y mejora la respuesta a los fármacos antihipertensivos. La disminución del peso corporal mejora además los valores de glucemia en los diabéticos, disminuye los valores de colesterol y triglicéridos y aumenta los niveles de C-HDL, factores que se hallan frecuentemente asociados en el paciente hipertenso.

b) *Reducir la ingesta de alcohol.* Si se detecta en el paciente ingesta exagerada de alcohol, la misma debe ser reducida a menos de 30 g de etanol/día. Los mecanismos implicados en la relación alcohol/HTA son, entre otros: 1) efecto presor del alcohol sobre las paredes vasculares; 2) aumento de la sensibilidad de la pared vascular; 3) estimulación del sistema nervioso simpático; 4) aumento de producción de hormonas corticoadrenales. Es menester conocer la graduación de las bebidas alcohólicas para poder dar un consejo acertado; por ejemplo, 30 ml de etanol/día equivalen a 250-300 cc de vino/día, o 500-600 cc de cerveza/día o 1-2 copas de licor. Las mujeres y las personas delgadas son más susceptibles a los efectos del alcohol; en ellas la cantidad máxima de 15 ml/día parece ser un límite más prudente.

c) *Aumentar la actividad física.* Los individuos sedentarios tienen mayor prevalencia de HTA y un programa de ejercicio con caminatas de 30-60 minutos/día, paseos en bicicleta o labores de jardinería, pueden contribuir a la disminución de la TA en forma significativa. El mecanismo de acción del ejercicio es complejo y no del todo conocido. Se sabe que disminuye la resistencia periférica, modifica los niveles de catecolaminas circulantes, aumenta la sensibilidad a la insulina (disminuye la resistencia periférica a la insulina y el hiperinsulinismo), mejora el balance hidroelectrolítico, produce cambios en los mecanismos barorreflejos, reduce el estrés, etc.

d) *Restringir la sal.* Una dieta hiposódica moderada (< 6 g/Na/día) suele saer aconsejable. Algunos estudios a largo plazo proporcionaron evidencia sobre la reducción significativa de la TAS (Tensión Arterial Sistólica) y TAD (Tensión Arterial Diastólica) y la menor prevalencia de HTA en comunidades que consumen poca sal. Los más beneficiados con la alimentación hiposódica son los pacientes de raza negra, los ancianos, los diabéticos y los hipertensos severos. Actualmente, lo que se aconseja es no añadir sal a los alimentos, ni cuando se preparan ni cuando ya están servidos, y evitar el consumo de productos ricos en sodio como son los alimentos precocinados y enlatados, embutidos, quesos y salazones.

e) *Eliminar definitivamente el tabaco.* La asociación de tabaquismo e hipertensión arterial aumenta notablemente el riesgo de un evento cardiocerebrovascular. Los hipertensos que fuman tienen también mayor posibilidad de padecer muerte súbita. Fumar eleva la TA, de allí la recomendación de no medir la TA en fumadores hasta 2 horas después de haber fumado. Aunque no ha sido demostrado por estudios a largo plazo, en la práctica clínica se sabe que eliminar el tabaquismo ayuda a disminuir las cifras de TA elevada. Los hipertensos también deberían ser instruidos para evitar ser fumadores pasivos, lo que aumenta en forma significativa su riesgo de padecer un evento coronario.

f) *Reducir las grasas saturadas en la dieta.* La disminución de grasa saturada y colesterol en la alimentación es primordial en el tratamiento del paciente en prevención primaria de alto riesgo y secundaria. El consumo de cereales, fibra vegetal, vegetales y frutas, combinados con bajas proporciones de productos animales magros y lácteos descremados como fuente principal de calcio y proteína, ha resultado eficaz para reducir la TA. Esta dieta, tipo mediterránea, fue comparada con la dieta americana clásica en el estudio DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*, citado por el *Joint* VI) y se demostró que sus adeptos conseguían reducir en forma significativa la TA.

g) *Incorporar alimentos ricos en potasio.* Este tema continúa generando controversias puesto que algunos han demostrado ligeras pero significativas reducciones de TA en pacientes con suplementos de potasio mientras que otros no han constatado lo mismo. Se sabe que el potasio podría tener efectos antihipertensivos: efecto natriurético directo, reducción de la actividad del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático, aumento de la función de los barorreceptores y reducción de la resistencia periférica.

h) *Manejo del estrés.* En situaciones de estrés se han documentado aumentos de TAS y TAD, así como aumentos de catecolaminas, cortisol, vasopresina, endorfinas y aldosterona circulantes, con disminución de la excreción urinaria de sodio. El estrés crónico cumpliría un papel importante en el mantenimiento de cifras elevadas de TA.

TRATAMIENTO FITOTERÁPICO

El tratamiento fitoterápico de la hipertensión arterial se limitará a aquellos casos de HTA arterial leve a moderado, o de reciente inicio. Dentro de los medicamentos fitoterápicos útiles contamos con:

❶ Agentes Antihipertensores
- A nivel central
- A nivel periférico

❷ Agentes Diuréticos
❸ Agentes Hipolipemiantes
❹ Agentes Sedantes
❺ Agentes Hipoviscosizantes.

Agentes Antihipertensores

Se recomiendan en caso de hipertensiones leves o moderadas y su mecanismo de acción se centra en su potencial accionar vasodilatador.
A **nivel central** producen una excitación de los centros vasodilatadores bulbares. Se trata por lo general de drogas vegetales de dificil manejo terapéutico y no siempre excentas de riesgo. Las vamos a mencionar aunque no son recomendables en la medida de que puedan sustituirse por agentes más seguros.

El *muérdago europeo* (*Viscum album* L.) a través de sus principios activos *colina* y *tiramina* provocaría un efecto vasodilatador a nivel del centro vasomotor. Dicho efecto estaría reforzado por la acción diurética de sus flavonoides. Su potencial peligro radica en la presencia de viscotoxinas que pueden resultar cardiotóxicas. Respecto a nuestro *muérdago criollo (Ligaria cuneifolia)* el efecto hipotensor resulta dudoso, especialmente debido al tipo de árbol que parasita. En rigor de verdad, el muérdago europeo se emplea en oncología.

La *rauwolfia* (*Rauwolfia serpentina* Benth.) presenta una serie de alcaloides indólicos en su raíz entre los que destaca la *reserpina.* Este alcaloide provoca una disminución de los neurotrasmisores *noradrenalina, dopamina y 5-HO-triptamina.* Su tendencia a retener líquido hace que se formule junto a un diurético. Su uso prolongado puede provocar cuadros depresivos por lo que en la actualidad ha dejado de emplearse casi totalmente.

La raíz de *veratro* o *vedegambre* (*Veratrum album* L.) presenta algunos alcaloides tales como *protoveratrinas A y B* las cuales producen un incremento de los impulsos aferentes inhibitorios que llegan al centro vasomotor. Presenta un margen terapéutico muy estrecho ya que pequeñas sobredosis pueden causar acción vesicante sobre las mucosas digestivas, con sensación de pirosis, sialorrea, náuseas, vómitos, hipotermia, diarrea y depresión de los centros cardíaco, nervioso y respiratorio. Sólo debe usarse como parasiticida en uso tópico (sarna).

A **nivel periférico** actúan sobre las células ganglionares o sobre las terminaciones nerviosas de los vasos, produciendo un efecto antiespasmódico y miolítico sobre las fibras musculares lisas, lo cual conduce a una disminución de la resistencia vascular periférica. Son drogas vegetales de manejo más seguro destacando en este grupo: *Allium sativum* (ajo), *Allium cepa* (cebolla), *Crataegus spp.* (espino albar) y *Olea europaea* (olivo).

Ajo *(Allium sativum* L.): Los efectos beneficiosos del *ajo* a nivel cardiovascular están en relación a su capacidad hipolipemiante, hipotensora arterial, antiagregante, antioxidante y fibrinolítica. Desde los primitivos trabajos de M. Loeper y L. Debray en 1926, basados en el uso tradicional del *ajo* en Oriente para reducir la presión arterial, muchas fueron las investigaciones que a partir de ese momento le sucedieron. Su bulbo presenta diferentes principios activos entre los que destacan la *aliina* del aceite esencial (0,25-0,30%), la cual al cortarse el ajo, genera una serie de compuestos azufrados tales como *alicina, ajoenos, disulfuro de alilo y trisulfuro de alilo* entre otros. En estas 2 últimas décadas se han intensificado los estudios relacionados con el efecto antihipertensivo del *ajo.* En un estudio realizado sobre 77 pacientes hipertensos leves, el extracto de polvo de *ajo* demostró efecto reductor significativo en el 45% de los casos, moderado en otro 45%, regular en el 5,5 % y nulo en el 4,5%.



En pruebas realizadas sobre pacientes normotensos e hipertensos leves a los cuales se les administró entre 600 y 900 mg de extracto de polvo de *ajo,* se pudo observar una reducción de la presión sistólica en el 90% del total de casos acompañado de una reducción de la presión diastólica significativamente menor. Un resultado similar se pudo observar en un estudio efectuado en 101 personas con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (tabaco, estrés, hipertensión, obesidad) quienes consumieron una media de 134 g de *ajo* (cocido o crudo) durante un mes. En el 59% del total de casos, el *ajo* demostró reducir significativamente la presión sistólica en los pacientes hipertensos con cifras cercanas al límite de lo normal.

Los compuestos sulfurados solubles en agua, en especial los derivados de la *S-metil-cisteina,* han demostrado ejercer una acción inhibibidora de la enzima convertidora de *angiotensina I* en *angiotensina II,* evidenciado en pruebas *in vitro.* En cambio, no se pudo constatar el efecto hipotensor de la *alicina* ya que no presenta actividad inhibitoria frente a la enzima conversora de *angiotensina.* En el mecanismo antihipertensivo juegan un papel preponderante también la acción antiagregante plaquetaria e hipolipemiante ya descriptas.

Una investigación demostró que extractos de bulbo de *ajo* administrados por vía endovenosa a perros presentaban un efecto hipotensor de tipo beta-bloqueante. Dichos extractos fueron obtenidos a partir de *ajo* fresco homogeinizado en el doble de su peso en agua, calentados durante cinco minutos y concentrados mediante evaporización. El concentrado resultante fue purificado mediante el proceso de diálisis y administrado en forma endovenosa.

Otras investigaciones determinaron que dosis de 0,02 mg/k de extractos purificados de dializados de *ajo* administrados por vía endovenosa a perros anestesiados, produjo un incremento de 6,5 a 7 veces los valores basales de diuresis y natriuresis. El efecto diurético fue comparado frente a *furosemida,* observándose que mientras ésta promueve una respuesta rápida pero de corta duración, la fracción purificada de dializados de *ajo* se presenta como de mayor magnitud o duración en el tiempo, sin afectar los registros electrocardiográficos. El mecanismo de acción de esta fracción purificada se centra en la inhibición de la actividad Na-K ATPasa renal junto a una inhibición del sistema renina-angiotensina.

También merece destacarse el papel antiagregante producido por los *ajoenos.* Entre los efectos secundarios se tendrán en cuenta los trastornos gastrointestinales (6%), alergias (1%), halitosis, hemorragias (efecto fibrinolítico), etc. La mayoría de los ensayos clínicos han sido realizados con polvo de ajo, macerados oleosos y ajo añejado. Las dosis recomendadas por la ESCOP (European Society Cooperativity od Phytotherapy) equivalentes a 6-10 mg diarios de *alíina* son: 3-5 mg/día para la *alicina,* 0,5-1 g/diario para el polvo de ajo seco o de 1 diente de ajo.

Cebolla *(Allium cepa* L.): Su bulbo presenta compuestos similares aunque de menor potencia antihipertensiva. Destaca el papel diurético de sus *fructosanos* (10-40%) y *flavonoides* y la actividad hipolipemiante de los componentes azufrados del aceite esencial.

Espino albar *(Crataegus oxyacantha* L., *C. monogyna* Jacq.): Se emplean las sumidades floridas (de las cuales derivan la mayoría de los trabajos científicos realizados) o sus frutos rojos desecados (con ellos se hacen algunos extractos). Es una planta que se ha promocionado muy bien en cuadros de insuficiencia cardíaca leve y en segunda instancia en hipertensión arterial leve. Contiene como principios activos: proantocianidinas (A2, B2, C1), heterósidos flavónicos (O- y C-heterósidos de flavonas y flavonoles: *rutósido, hiperósido, 2"-O- - L-ramnosil-vitexina), feniletilamina (tiramina), ácidos fenoles, triterpenos, esteroles.*

Contribuyen en su acción antihipertensiva la actividad antiespasmódica de sus flavonoides y el efecto sedante sobre el SNC de procianidoles y flavonoides. En la década del '40 se realizaron los primeros ensayos controlados en pacientes afectos de hipertensión arterial con *espino albar,* observándose que la administración de dosis altas (no tóxicas) de la tintura producía resultados beneficiosos. Por su parte, los extractos alcohólicos

han demostrado poseer una potencia hipotensora superior a los extractos acuosos. En lo que respecta al extracto fluido de *espino albar,* el mismo ha sido ensayado con éxito en pacientes con hipertensión arterial moderada. El efecto hipotensor (tanto en la presión sistólica como en la diastólica) va acompañado por lo general de una ligera bradicardia y un aumento del flujo sanguíneo de la musculatura esquelética. En pacientes normo o hipotensos, el *espino albar* no demostró disminuir aún más las cifras tensionales, por el contrario, en algunos casos se ha observado que tiende a estabilizarla. Asimismo, cabe consignar que la infusión de las flores (no así la de los frutos) tendría un efecto diurético moderado, lo cual coadyuva al descenso de la presión arterial.

Las *proantocianidinas* y los *flavonoides* del *espino albar* han sido señalados como los principios activos de mayor actividad antihipertensiva. Un efecto reductor de la presión arterial por beta-bloqueo y vasodilatación fueron observados en pruebas *in vivo* sobre gatos, perros, ratas y conejos. Otro estudio demostró la equivalencia en eficacia de un extracto estandarizado de *espino albar* (2.2% de flavonoides) y el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) *captopril* en pruebas de tolerancia al estrés. En aorta aislada de ratas se pudo comprobar un efecto relajante dependiente de la fracción procianidínica del extracto de *espino albar* por incremento en la producción de GMP cíclico. Dicho efecto relajante no fue observado con las fracciones flavonoides tales como *hiperósido*, *rutina* y *vitexina*.



En un reciente ensayo clínico randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, la administración durante 10 semanas de tratamiento de 500 mg de extracto de *espino albar* sobre 36 pacientes con hipertensión arterial moderada, demostró descensos clínicamente significativos de la presión diastólica en 19 de ellos. Dentro de las formas galénicas de administación del espino albar, figuran:

Infusión: (5%) a razón de 2-3 tazas al día, infundiendo unos 15 minutos;

Extracto fluido (1:1) (1 g = 50 gotas), el cual se prescribe en dosis de 0,5-2 g diarios, repartidos en 2-3 tomas;

Extracto seco (5:1) para ser administradas a razón de 0,6-1,5 g diarios;

Tintura (1:5): en alcohol (45%), a razón de 1-2 ml, 3 veces al día. El Códex Francés señala para la preparación de la tintura la incorporación de 200 g de flores secas puestas a macerar en un litro de alcohol de 60º.

Productos estandarizados: La Comisión E de Alemania recomienda: 160-190 mg de extracto etanólico (45%) o metanólico (70%), estandarizados en 18,75% de proantocianidinas (calculadas como epicatequina) ó 2,2 % de flavonoides, calculados como hiperósido, respectivamente.

Olivo *(Olea europaea* L.): El *olivo* es muy reputado como agente antihipertensivo, en especial a partir de un artículo publicado por el Dr. M. Mazet en la Gazeta Médica de Francia en 1938, que dio lugar posteriormente a numerosas investigaciones. El *oleoeuropeósid,* (iridoide aislado en la década del 20' de las hojas), presenta en ratas actividad hipotensora importante por vasodilatación periférica prolongada en la aorta aislada, a lo que se suma la actividad diurética de los *flavonoides* y posiblemente algún otro componente aún no determinado presente en la hoja.

A través de diversos ensayos en animales y humanos el *oleoeuropeósido* ha demostrado poseer acción antiespasmódica, antiarrítmica y vasodilatadora, todo lo cual resulta en un recurso útil en la terapia antihipertensiva. De acuerdo a sus tipos de enlace, el *oleoeuropeósido* sería sensible a la barrera gástrica, no así la *oleaceína.* A propósito de esta última, recientes investigaciones dieron cuenta sobre la actividad inhibidora de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) de la *oleaceina,* como del papel antagonista del calcio que proporciona el -(3,4-dihidroxifenil-etanol). Estudios efectuados con extractos acuosos de hojas de *olivo* en humanos sanos e hipertensos demostró provocar un efecto hipotensor significativo, siendo más marcado en aquellos sujetos hipertensos ($p<0.001$), sin evidenciar en ningún caso efectos adversos.



Similares resultados fueron constatados en ratas hipertensas bajo inducción con L-nitroarginina metiléster (50 mg/k) a partir de un extracto purificado de hojas de olivo (EFLA-943) en dosis de 100 mg/k a lo largo de 4 semanas de tratamiento.Tradicionalmente se emplean las hojas de olivo en infusión (al 5%), a tomar 2-3 tazas al día. Entre las formas galénicas destaca el polvo de las hojas a razón de 1,2 g diarios durante por lo menos 15 días de tratamiento. Como extracto fluido (1:1), se prescriben 3-5 gr/día. En forma de extracto seco (5:1) se administran 0,3-1 gr/día. Finalmente como tintura (1:5), se administran 15-20 ml diarios.

Hibisco o Rosa de Jamaica *(Hibiscus sabdariffa* L.): La droga está constituida por los cálices bracteados secos. La Farmacopea Alemana (DAB 1996) exige un contenido mínimo de ácidos (calculados como *ácido cítrico)* del 13,5%. Las *antocianidinas* del *hibisco* demostraron en animales proporcionar un efecto vasodilatador periférico y angioprotector. En este último caso se pudo observar que, junto a los flavonoides, inhiben las enzimas *elastasa, tripsina* y *-quimotripsina*. La infusión o decocción de *hibisco* ha demostrado en animales propiedades hipotensoras, sin evidenciar efectos adversos y reduciendo tanto la presión sistólica como diastólica en animales.

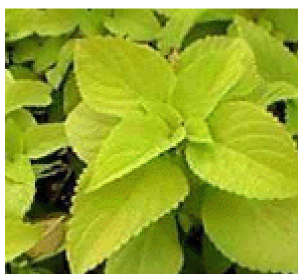


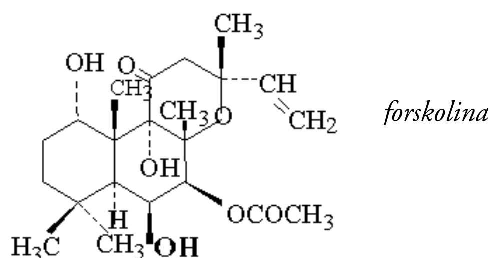
En plan de dilucidar el mecanismo de acción antihipertensivo, el extracto hidroalcohólico produjo *in vitro* una acción inhibidora sobre la enzima de conversión de la *angiotensina I* en *angiotensina II,* actividad esta que parece estar relacionada con la flavona *gosipetina.* La actividad relajante sobre músculo liso vascular del extracto acuoso fue puesta en evidencia en anillos de aorta aislados de ratas, demostrando el extracto una inhibición del influjo de calcio a través de los canales operados por receptores, y por una inhibición en la liberación de calcio del almacenamiento intracelular. Un estudio posterior en ratas demostró que el extracto acuoso de los cálices de *hibisco* generan un efecto antihipertensivo no mediado por inhibición del sistema nervioso simpático, donde además jugarían un papel importante mecanismos vasidilatadores directos, vías colinérgicas e histaminérgicas.

La actividad antihipertensiva pudo ser demostrada en humanos a través de un estudio controlado efectuado en 54 pacientes con hipertensión arterial secundaria moderada, a lo largo de 15 días, divididos en dos grupos, El grupo activo (31 pacientes) evidenció a lo largo del ensayo un descenso del 11,2% en la presión sistólica y un 10,7% en la diastólica, cifras consideradas estadísticamente significativas respecto al grupo control. Complementando la actividad antihipertensiva, el extracto acuoso de *hibisco* ha demostrado en ratas actividad diurética con aumento en la excreción de sodio, potasio y ácido úrico.

Dicha actividad fue también evaluada en sujetos voluntarios sanos, pero a través de la toma de un jugo de *hibisco* (16 g/día), determinando en la orina de las personas un descenso en el nivel de excreción de creatinina, ácido úrico, citrato, tartrato, calcio, sodio, potasio y fosfato; en tanto el nivel de oxalato no sufrió modificaciones. Estas mediciones resultaron menos marcadas con dosis mayores de jugo (24 g/día).

***Coleus forskohlii* Briq:** Esta especie es oriunda de Asia (Tahilandia, Nepal e India), y está familiarizada con las mentas. Su principal principio activo es la *forskolina* (diterpeno de tipo labdano presente en el rizoma), la cual ha demostrado incrementar los niveles de AMP cíclico (vía adenil ciclasa), derivando de ello varias actividades, entre las que destacan inhibición de la agregación plaquetaria, efecto inotrópico positivo en corazón, relajación en endotelio vascular, y efecto lipolítico. Otros efectos atribuidos a esta especie están referidos a actividad broncodilatadora, antieczematosa (en ambos casos actuaría estabilizando la secreción de histamina) y antiglaucomatosa. Durante el período comprendido entre los años 1981 y 1994, la *forskolina* ha sido testeada en varios centenares de estudios de investigación *in vitro* diseñados para entender mejor los procesos celulares que involucran al Adenosín Mono-fosfato cíclico (AMPc). Según recomendaciones en base al tratamiento de pacientes con las patologías antes mencionadas, la dosis diaria de *forskolina* oscila en 20-50 mg.





forskolina

Agentes Diuréticos

Se recurrirá a ellos en casos eventuales, fundamentalmente donde predominen fenómenos edematosos. No tienen la eficacia o potencia de los fármacos diuréticos de síntesis, pero por lo general no traen los efectos adversos o colaterales de aquellos. Trabajan especialmente por el mecanismo de aumento del filtrado glomerular (efecto volumétrico). Se verán con mayor detalle en el capítulo de DIURETICOS.

Agentes Hipolipemiantes

Entre los agentes hipolipemiantes merece destacarse el papel benéfico que cumple el *ajo (Allium sativum)* y la hoja de olivo *(Olea europaea).* Otros productos vegetales interesantes son la *berenjena (Solanum melongena),* los fitoesteroles derivados del aceite de girasol y soja, aceites Omega y lecitina de soja.
Respecto al *ajo* se han observado reducciones promedio del 9-12% en la colesterolemia total y del 13% en la tasa de triglicéridos, tras el consumo humano de extractos secos. En efecto, el *ajo* actua de manera inhibitoria sobre las enzimas *HMG-CoA reductasa* y *14- -demetilasa* las cuales participan en la síntesis de colesterol. La acción conjunta entre la *alicina* y *adenosina* (0,5%) producirían el efecto hipolipemiante y antiateromatoso. El efecto hipolipemiante no es inmediato, pudiéndose vislumbrar a partir de la 3ª - 4ª semana de consumo.
En cuanto al *olivo* se ha observado que el polvo de la hoja y sus derivados galénicos (infusiones, comprimidos) disminuyen la colesterolemia de manera satisfactoria ya que aumentan la fracción HDL y disminuyen la LDL.
Entre las especies conocidas en Argentina figura el uso popular de *heliotropo cimarrón* o *borraja de campo (Heliotropium amplexicaule),* aunque no se cuenta con información científica de la misma. En cambio, el *heliotropo europeo (Heliotropium europaeum)* contiene alcaloides pirrolizidínicos que hacen peligroso su consumo (únicamente se indica por vía externa para tratamiento de verrugas).
Recientes investigaciones dan cuenta del efecto reductor de la tasa de LDL colesterol por parte de la *yerba mate (Ilex paraguayensis).* Los agentes hipolipemiantes se verán con más detalle en el capítulo correspondiente a METABOLISMO.

Agentes Sedantes

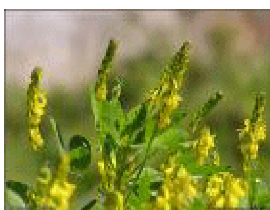
Pueden resultar útiles como preventivos en casos comprobados de crisis hipertensivas originadas por excitación nerviosa, estrés o desequilibrios emocionales. Especies como la *valeriana (Valeriana officinalis), pasiflora o pasionaria (Passiflora coerulea, P. incarnata, etc), lúpulo (Humulus lupulus), melisa (Melissa officinalis), kava-kava (Piper methysticum), tilo (Tilia cordata), etc;* o alguna de sus combinaciones sinergizantes pueden resultar eficaces. Muchas de estas especies, en especial sus flavonoides, actúan sobre los receptores GABA-érgicos de manera similar a las benzodiacepinas.
La potencia farmacológica de cada una de estas especies es entre 5-10 veces inferior a estas últimas (por ello se buscan combinaciones sinérgicas que aumenten sus efectos). Sin embargo, no han demostrado los efectos adversos o colaterales de los psicofármacos de síntesis (adictivos, sindromes de abstinencia, hang-over matinal, etc). Se verán con mayor detalle en el capítulo de SEDANTES.

Agentes Hipoviscosizantes

Entre los agentes hipoviscosizantes pertenecientes al reino vegetal figuran unas cuantas especies que de acuerdo a su mecanismo de acción se pueden clasificar de la siguiente manera:

- *Especies con salicilatos:* Producen un efecto antiagregante plaquetario algo menor a la del *ácido acetil salicílico,* pero sin sus efectos adversos. Destacan en este grupo las especies que dieron origen a la *aspirina* como ser el *sauce blanco (Salix alba)* y la *ulmaria (Filipendula ulmaria).* También presentan salicilatos el *abedul (Betula alba)* y la *gaulteria (Gaultheria procumbens).*

- *Especies con cumarinas:* Destaca en este grupo la sumidad florida del *meliloto (Melilotus officinalis),* cuyo porcentaje en cumarinas es del 0,4-1%. El hallazgo de hemorragias graves en el ganado que consumía esta especie mal conservada (los contaminantes fúngicos producen en ella *dicumarol,* generando una deficiencia de vitamina K), permitió descubrir indirectamente un agente que dio origen a la fabricación de anticoagulantes cumarínicos sintéticos. En efecto, las cumarinas se forman durante el proceso de desecado a partir de la hidrólisis enzimática del melitósido, el cual se desdobla en glucosa y ácido cumarínico (éste luego se transforma en cumarina).



Sus efectos se ven reforzados por la presencia de flavonoides que permiten que esta especie no solo tenga sus efectos anticoagulantes e hipoviscosizantes ya señalados, sino también acción antiespasmódica, venotónica y antiedematosa (con aumento del débito linfático y actividad diurética suave). Las *cumarinas* mejoran la oxigenación tisular al estimular la microcirculación por un posible mecanismo de activación de la actividad proteolítica de los macrófagos del sistema retículo endotelial.

- *Especies con compuestos azufrados:* Tanto el *ajo (Allium sativum)* como la *cebolla (Allium cepa)* producen una inhibición de la agregación plaquetaria al disminuir los valores plasmáticos de *protrombina* y la producción hepática de los factores de la coagulación VII, IX y X.

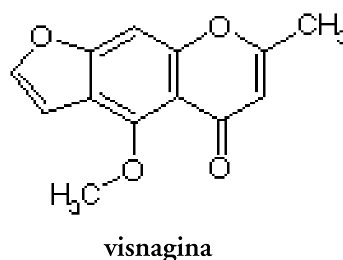
- *Especies con compuestos polifenólicos*: Actúan a través de un doble mecanismo: 1) inhibiendo la agregación y adhesividad plaquetaria o por 2) fibrinólisis. En el primer caso actúan inhibiendo la enzima *fosfodiesterasa,* lo cual es llevado a cabo fundamentalmente por *antocianidoles y flavonoles.* Destacan en este grupo: *arándanos (Vaccinum myrtilus), grosellero negro (Ribes nigrum), vid roja (Vitis vinifera), ginkgo (Ginkgo biloba), rusco (Ruscus aculeatus), etc.* En el mecanismo de fibrinólisis (especialmente sobre focos inflamatorios) destacan la *papaya (Carica papaya)* y el *ananá (Ananas sativus).* En el primer caso el principio activo sería la *papaína* y en el segundo la *bromelaína.*

VASODILATADORES CORONARIOS

Si bien el manejo de las crisis de *angor pectoris* e insuficiencia coronaria es manejada satisfactoriamente por drogas tales como nitritos y derivados, es menester señalar que farmacológicamente existen drogas vegetales que generan efectos vasodilatadores coronarios, y merecen su estudio.

***Ammi visnaga* Lam:** La *biznaga* posee en sus frutos *piranocumarinas (visnadina* y *samidina)* y *furanocromones (kelina, visnagina).* Todas estas sustancias presentan actividad espasmolítica sobre las arterias coronarias. La *visnagina* demostró mayor actividad, en especial sobre espasmos inducidos por iones potasio, lo cual sugiere que actuaría por bloqueo de los canales de calcio. Por su parte, la *visnadina* no solo es espasmolítica sino también vasodilatadora coronaria. Si bien esta especie figura avalada por la Comisión E de Alemania, la aparición de efectos colaterales tales como *alergias y fotosensibilización* ha hecho que en la actualidad se encuentre bajo revisión.





visnagina

***Allium sativum* L.:** En cuanto a un virtual efecto vasodialatador del *ajo,* son escasos los trabajos científicos que intentaron corrobor dicho efecto. Uno de ellos fue realizado en Alemania, en donde se pudo demostrar la reducción de la viscosidad sanguínea en 20 pacientes a los que se les suministró extractos de polvo de *ajo* en dosis de 800 mg. diarios. Los estudios reológicos determinaron una leve vasodilatación en el tejido conjuntival de arteriolas y vénulas a las 5 horas de haber sido administrado el extracto.

Fórmulas Útiles

FÓRMULA PARA PALPITACIONES *

Passiflora incarnata...................... TM
Crataegus oxyacantha.................. TM
Lavandula officinalis.................... TM
aa 30 ml

Dosis: 30-40 gotas, 3 veces al día.

SEDANTE-ESPASMOLITICA **

Tintura de Belladona.................... 25 g
E.F. de Crataegus oxyacantha....... 25 g
E.F. Passiflora incarnata............... 25 g
Tintura de Convalaria majalis...... 25 g

Dosis: 20-40 gotas, mañana y noche.

FORMULA ANTIHIPERTENSIVA***

E.S. (5:1) hojas de olivo............. 150 mg
E.S. (5:1).crataegus...................... 150 mg
E.S. (5:1) valeriana...................... 150 mg
E.S. (5:1) pasionaria................... 50 mg

Dosis: 1 cápsula, 3 veces al día

FORMULA ANTIHIPERTENSIVA ****

E.S. (5:1) hojas de olivo............ 150 mg
E.S. (5:1) polvo de ajo.............. 200 mg
E.S. (5:1) cola de caballo...…..... 100 mg
E.S. (5:1) crataegus.................. 50 mg

Dosis: 1 cápsula 3 veces al día

TISANA ANTIHIPERTENSIVA ****

Hojas de olivo....................…........ 20 g
Sumidades de crataegus........…......…20 g
Estróbilos de cola de caballo...……..... 20 g
Corteza de naranjo amargo.......……20 g
Inflorescencias de tilo.............…..…20 g

Dosis: 1 tisana 3 veces al día

FÓRMULA ANTIHIPERTENSIVA*****

Extr. Seco de ajo.......................... 30 mg
Extr. Seco de muérdago europ..... 1 mg
Extr. Seco de espino albar........... 1 mg

Dosis: 2 comprimidos recubiertos, 2-3 v/día.

Referencia de Formulación:

* Sociedad Francesa de Fitoterapia y Aromoterapia.
** Producto comercial Passacanthine de Laboratorios Lafage.
*** Sociedad Española de Fitoterapia
**** Asociación Argentina de Fitomedicina
***** Producto AJOMAST (Lab. Montserrat)

Referencias Bibliográficas

- Alonso J. (2004). Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Corspus Ed. Rosario, Santa Fe (Argentina).
- Apitz Castro R. et al. (1986). Ajoene: the antiplatelet principle of garlic. *Thromb. Res*. 42: 303-11.
- Auer W.; Eiber A.; Hertkron E.; Hoehfeld E.; et al (1990). Hypertension and Hyperlipidemia: Garlic helps in mild cases. *British J. Clinic Pract.* 44 (69): 3-6.
- Berdonces J. (1985). Propiedades Terapéuticas del Espino Albar. *Natura Medicatrix*. 9: 30-2.
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A. (2000). *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA.
- Bordia A. (1981). Effect of garlic on blood lipids in patients with coronary heart disease. *Amer J. Clinic Nutr*. 34: 2100-2106.
- Cañigueral Folcará S. y Vanaclocha B. (2000). Interés terapéutico de la sumidad de espino blanco. *Rev. Fitoterapia* (España). 2 (1): 85-94
- Cherif S.; Rahal N.; Hacuala M.; Hizaoui B.; Dargouth F.; Gueddiche M.; Kallel Z.; Balansard G. and Boukef K. (1999). A clinical trial of a titrated Olea extract in the treatment of essential arterial hypertension. *J. Pharm. Belg.* 51 (2): 69-71.
- Fehri B.; Aiache J.; Memmi A.; Korbi S.; Yacoubi M.; Mrad S. and Lamaison J. (1994). Hypotension, hypoglycemie et hypouricemie enregistrees a la suite d' une administration reiteree d'un extrait aqueoux de feuilles d*'Olea europaea. J. Pharmac. Belgr.* 49 (2): 101-8
- Fulder S. (1989). Garlic and the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Pract*. 7: 30-5.
- Gardner C.; Chaterjee L. and Carlson J. (2001). The effect of a garlic preparation on plasma lipid levels in moderately hypercholesterolemic adults. *Atherosclerosis*. 154 (1): 213-20.
- Gebhardt R.(1992). Inhibition of Cholesterol Biosynthesis by a Water Soluble Garlic Extract in Primary Cultures of Rat Hepatocytes. *Arzneimittel Forschung Drug Res.* 41: 800-4.
- Hansen K.(1996) Estrazione di un enzima ACE inibitore da *Olea europaea* e *Olea lancea*. *Phytomedicine*. 2 (4): 319-25.

- Khayyal M, el-Ghazaly M, Abdallah D, Nassar N, Okpanyi S, Kreuter M. (2002). Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract *(Olea europaea)* in L-NAME induced hypertension in rats. 1: *Arzneimittelforschung* 52 (11):797-802.
- Lacaille D.; Franck U. and Wagner H. (2001). Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine*. 8 (1): 47-52.
- Leukel A. *et al*. (1986). Studies on the activity of Crataegus compounds upon the isolated guinea pig heart. *Planta Med*. 52: 65.
- Loew D.; Albrecht M. and Podzuweit H.(1996). Efficacy and tolerability of a hawtorn preparation in patients with heart failure stage I and II according NYHA. Munich. International Congress on Phytomedicine.
- Odigie I.; Ettarh R.; Adigun S. (2003). Chronic administration of aqueous extract of *Hybiscus sabdariffa* attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1C hypertensive rats. *J. Ethnopharmacol*. 86 (2-3): 181-5
- Onyenekwe P.; Ajani E.; Ameh D. and Gamaniel K. (1999). Antihypertensive effect of roselle *(Hibiscus sabdariffa)* calix infusion in spontaneously hypertensive rats and a comparison of its toxicity with that in Wistar rats. *Cell. Biochem. Funct.* 17 (3): 199-206.
- Owolabi A.; Adegunloye B.; Ajagbona O.; Sofola O, and Obiefuna P. (1995). Mechanism of relaxant effect mediated by an aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* petals in isolated rat aorta. *Intern. J. Pharmacogn*. 33: 210-4
- Petkov V. (1979). Plants with hypotensive, antiatheromatous and coronarodilating action. *Amer. J. Chin. Medic*. 7: 197-236.
- Rácz Kotilla E. *et al*. (1980).Hypotensive and beta-blocking effect of procyanidins of *Crataegus monogyna. Planta Medica*. 39: 239.
- Rietbrock N.; Hamel M.; Hempel B.; Mitrovic V.; Schmidt T. and Wolf G. (2001). Actions of standardized extracts of Crataegus berries on exercises tolerance and quality of life in patients with congestive heart failure. *Arzneimittelforschung*. 51 (10): 793-8
- Rigelski J. and Sweet B. (2002).Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 59 (5): 417-22
- Shanthi S.; Parasakthy K.; Deepalakshmi P. et al.(1994). Hypolipidemic activity of tincture of *Crataegus* in rats. *Indian J. Bioch. Biophys.* 31 (2): 143-6
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. (2004). *Fitoterapia Vademécum de Prescripción*. Masson Ed. España.
- Walker A.; Marakis G.; Morris A. and Robinson P. (2002). Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother. Res*. 16 (1): 48-54
- Weihmayr T.; Ernst E. (1996). Therapeutic effectiveness of Crataegus. *Forts. Med*. 114 (1-2): 27.

INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA - VÁRICES



DEFINICIÓN

Se define como insuficiencia venosa crónica (IVC) al cuadro circulatorio caracterizado por una persistente disminución del retorno venoso desde las extremidades inferiores hacia el corazón. Dicha disminución está en relación con la pérdida de función de las válvulas venosas, lo cual genera una incapacidad para conducir la sangre procedente de las venas superficiales de las piernas hacia las venas profundas y, posteriormente, hacia las superiores, en contra de la fuerza de gravedad. Por su parte, se conoce como várices al un conjunto de venas subcutáneas dilatadas y tortuosas, producto d ela IVC que generan un abultamiento por debajo de la piel (preferentemente en miembros inferiores). La incapacidad de mantener el flujo sanguíneo en un solo sentido provoca un estancamiento de sangre (éstasis), causando dolor, pesadez y complicaciones.

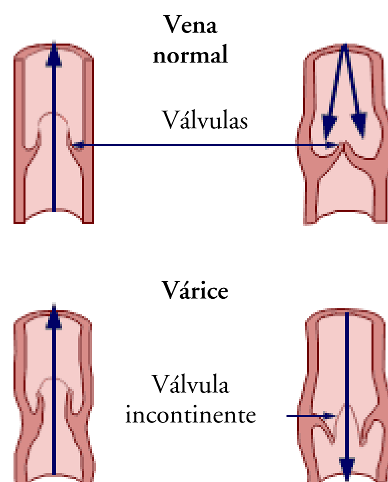
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La IVC puede afectar entre el 30 y 40% de la población. Su incidencia es mayor en las mujeres (5-8:1, según los países), especialmente después de embarazos y en la menopausia, aunque puede aparecer desde épocas tempranas (adolescencia). Entre el 5% y el 20% de todos los adultos de Estados Unidos tienen várices, constituyendo en ese país la séptima enfermedad crónica más frecuente, aproximadamente nueve veces más habituales que la enfermedad arterial. En España las cifras de prevalencia de várices varía según se trate de estadísticas nacionales de Salud Pública (0,5 a 4%), estadísticas hospitalarias (10 a 25%) o estudios epidemiológicos bien controlados (30 a 40%).

FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, las válvulas venosas trabajan impelendo la sangre de retorno hacia el corazón. Sin embargo, esta capacidad se pierde en determinadas circunstancias, como son los embarazos, las tromboflebitis, la obesidad o también una predisposición genética. La sangre estancada en el interior de las venas de las piernas ejerce sobre su pared una presión contínua que provoca primero la dilatación de la propia pared (várices) y después la extravasación de líquido a los tejidos circundantes (edema). Esta alteración hemodinámica hace que las válvulas pierden aún más su función e aumenten el reflujo venoso. Las modificaciones señaladas generan alteraciones estéticas visibles a simple vista determinadas por tortuosidad y abultamiento del trayecto venoso.
Se puede decir que la IVC tiene como inicio alteraciones en los capilares de la microcirculación y continúa con las vénulas (pequeños vasos del sistema venoso vascular que recogen la sangre procedente de los capilares antes de llegar a las venas). Estos pequeños vasos tienen un diámetro de 0,08 a 0,01 mm. En la medida que no se resuelva la situación, las várices tienden a crecer de tamaño con el paso del tiempo, pudiendo conllevar problemas o complicaciones importantes, desde discromías (oscurecimiento d ela piel subyacente), a aberturas (úlceras) u obstrucciones como ser la *tromboflebitis.* La no corrección del proceso hace al progreso de la IVC.

CAUSAS QUE LA PRODUCEN



Los factores involucrados más importantes son:

- Herencia
- Embarazo
- Ingesta de anticonceptivos
- Obesidad
- Bipedestación prolongada
- Permanencia sentada por tiempo prolongado
- Inmovilización en cama por largo tiempo
- Inmovilización durante largos viajes
- Cirugías prolongadas
- Insuficiencia cardíaca
- Tabaquismo
- Traumatismos contínuos

Los factores genéticos o hereditarios constituyen el principal factor preponderante. La bipedestación (permanecer de pie), influye en el desarrollo de las várices ya que con ello se aumenta la presión a través de los vasos sanguíneos venosos. Al aumentarse esta presión, la sangre trata de salir del lecho vascular produciendo edema (inflamación), dolor y mayor dilatación de las venas normales. Respecto al embarazo, esta situación sólo genera várices en personas predispuestas genéticamente. El sedentarismo genera una falta de buen funcionamiento valvular en el largo plazo, de ahí la alta incidencia en oficinistas, secretarias, camioneros, etc.
El tabaco, a través de la nicotina y el alquitrán, genera alteraciones vasculares (mayormente a nivel arterial) y producción de radicales libres que contribuyen a la pérdida de tonicidad de la pared vascular. Los anticonceptivos suelen producir retención hídrica debido a su constitución hormonal. La insuficiencia cardíaca produce un fallo de bomba cuya consecuencia es la éstasis del flujo de retorno a la cavidad derecha del corazón.
Durante mucho tiempo se dijo que las prendas de vestir ajustadas como medias al tobillo, ligas, zapatos apretados o de tacón alto eran perjudiciales y desencadenaban várices. Hoy sabemos que las ligas y las medias al tobillo no perjudican ni crean várices, aunque desde luego no son muy recomendables en el enfermo varicoso. Por último, el taco alto no está contraindicado ya que al tener la mujer el talón levantado, contrae la bomba muscular de los músculos gemelos facilitando de esta forma un mejor retorno venoso a la sangre.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Inicialmente el cuadro puede debutar con síntomas físicos y no estéticos: *pesadez de piernas* (mayor durante el verano), *calambres nocturnos, dolor muscular* luego de caminatas extensas, *tensión en la piel*, etc. En otras oportunidades, aparecen primero las alteraciones estéticas y luego las físicas. Estas alteraciones estéticas se corresponden generalmente con **telangiectasias** o **arañitas vasculares** (pequeñas dilataciones, tortuosas, que parten de un núcleo central), las cuales suelen ser el punto de inicio del problema.
En resumen, los síntomas sobresalientes son:

- Venas agrandadas visibles bajo la piel de las piernas.
- Coloración parda-grisácea de los tobillos o pantorrillas.
- Dolor
- Úlceras en la piel de los tobillos.
- Pesadez de las piernas
- Inflamación (edema)
- Tensión de la piel subyacente
- Calambres nocturnos
- Sensación de calor
- Parestesias



TIPOS DE VÁRICES

Básicamente se clasifican en:

1. *Tronculares*: son aquellas que afectan cualquiera de las venas principales de las piernas (safena interna, safena externa).
2. *Recticulares:* son aquellas pequeñas várices abultadas que se encuentran localizadas en cualquier territorio de la pierna y que no corresponden a los territorios de las venas safenas.
3. *Venectasias intradérmicas (Telangiectasias):* son finas ramificaciones venosas, prominentes, de color violáceo o rojo, cuya importancia es primordialmente estética.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de várices se debe realizar con el paciente de pie, en un ambiente muy bien iluminado. En la mayoría de los casos alcanza con la simple visualización de la zona afectada. Para obtener datos más precisos, relacionados con el sistema venoso involucrado y grado de afectación, se procede a realizar algunos de los siguientes métodos:

- Maniobra de Trendelemburg: En esta posición el enfermo en decúbito supino se inclina en la mesa (10-15°), de manera tal que la cabeza esté más baja que el tronco. Posibilita la observación de insuficiencia valvular del cayado de las venas safenas interna y externa.
- Maniobra de Perthes: Permite observar la permeabilidad del sistema venoso profundo.
- Maniobra de Pratt: Se emplea para explorar la insuficiencia de las venas perforantes.
- Fluxometría Doppler (Ecodoppler): Por intermedio del ultrasonido, se valora la permeabilidad y el funcionamiento del sistema venoso.
- Duplex Scaning: Complementa la información por doppler con ecografía.
- Pletismografía: Valora la permeabilidad y distensibilidad de las venas.
- Flebografía convencional: Se utilizan medios de contraste en el sistema venoso profundo para obtener información de de su permeabilidad.
- Flebomanometría: Método útil que determina la presión en el sistema venoso.
- Flebografía radioisotópica: Recomendada para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica.



Posición de Trendelemburg



Equipo de Ecodoppler



Pletismógrafo

TRATAMIENTO

Más allá de las molestias que pueda generar esta dolencia, es el médico finalmente el que debe evaluar cual es el tratamiento más aconsejado, atento la gran cantidad de publicidad que estimula la automedicación irresponsable. La terapéutica de la insuficiencia venosa y de las várices o sus complicaciones (tromboflebitis, rotura de un nódulo varicoso, ulceración) está dirigida a evitar la progresión del estancamiento sanguíneo en los vasos alterados, favoreciendo el drenaje venoso normal, fortaleciendo la pared vascular y generar la adecuada oxigenación de los tejidos.

Para iniciar un tratamiento se deberá realizar un examen clínico y físico previo, que no debe limitarse únicamente a los miembros afectados, sino tomar en cuenta las condiciones hemodinámicas del cuerpo en general. En aquellos casos donde están comprometidas las grandes venas (safenas interna y externa), el tratamiento deberá ser quirúrgico. Cualquier cirugía (safenectomía u otras), desde luego conlleva algún riesgo, pero las técnicas actuales, el desarrollo de la anestesiología y los adelantos científicos, han simplificado mucho este tipo de procedimiento.
Incluso a nivel estético, las incisiones son muy pequeñas y con el tiempo pasan casi imperceptibles. A diferencia de los antiguos post-operatorios, las técnicas de microcirugía permiten que a las 24 horas de operado, el paciente pueda (y deba) empezar a caminar. Cuando no están comprometidas las grandes venas, y las várices son aisladas, el especialista puede determinar si el tratamiento es pasible de ser abordado por escleroterapia o flebotónicos.

Escleroterapia: Consiste en introducir sobre la vena afectada una sustancia que esclerosa (oblitera) y cierra por completo el trayecto vascular enfermo. Esta técnica es muy artesanal, debiéndose hacer con cuidados, ya que de no mediar esto, pueden quedar manchas estéticas y hematomas por tiempo prolongado. Sus indicaciones son:

· Venas de pequeño calibre
· Telangiectasias
· Venectasias
· Varículas aisladas
· Venas residuales
· Venas recidivantes.



No podrá utilizarse en:

- Venas de gran calibre (safenas externas o internas)
- Venas perforantes incompetentes.

FLEBOTÓNICOS

El uso de fármacos o medicamentos que procuren reforzar la pared vascular es un arma fundamental a la hora de luchar frente a la enfermedad venosa. Los fármacos específicos actúan sobre las paredes de las venas, disminuyendo el proceso inflamatorio de las mismas, y los tejidos que la rodean. Dichos fármacos mejoran considerablemente las molestias causadas por la enfermedad venosa. Para tener un resultado positivo con los medicamentos, su tratamiento deberá ser prolongado y periódico. La mayoría de los flebotónicos proceden de fuentes naturales, por medio del aislamiento de principios activos de origen vegetal. Entre ellos destacan la escina del castaño de Indias, flavonoides (rutina, hesperedina) y derivados semisintéticos (troxerrutina).

Castaño de Indias *(Aesculus hippocastanum* L.): Originario de la península balcánica (no de India), la principal actividad del *castaño de Indias* radica en su potencial antiedematoso, antiinflamatorio y flebotónico sobre la circulación periférica, lo cual se ha investigado en diferentes modelos experimentales. La droga vegetal está constituida principalmente por las semillas, y en segunda instancia por la corteza. Ocasionalmente se emplean las hojas.
En las semillas se ha constatado la presencia de un saponósido triterpénico conocido como *escina*, el cual en realidad es una mezcla de alrededor de 30 saponinas diferentes. En cambio, en la corteza y hojas predominan las cumarinas: *esculetina, fraxetina y esculina,* todas ellas también con actividad flebotónica. La presencia de *escina* en las hojas es muy baja (trazas).
En estudios sobre venas safenas aisladas de humanos, la *escina* demostró aumentar el tono venoso, siendo este efecto no bloqueado por *fentolamina* y no mediado por receptores adrenérgicos. Las *prostaglandinas E* han sido señaladas como agentes relajantes del tono venoso, mientras que las de la serie *F* producen contracción. En vista de ello, la administración de extractos de *escina,* ejercen *in vitro* un efecto favorecedor del tono venoso asociado a un incremento de las *PGF 2* . También se menciona una actividad antagonista de *5-hidroxitriptamina* e *histamina*, reduciendo el catabolismo de mucopolisacáridos a nivel tisular. La actividad antiedematosa de la *escina* (testeada a través de edema plantar en ratones inducido por *formalina, dextran* u *ovoalbúmina)* es bastante duradera, observándose una persistencia de

varios días tras al administración endovenosa de 0,5 mg/k, siendo su actividad y espectro terapéutico muy superior al del flavonoide *rutina.* Esta actividad antiedematosa, no obstante, no impide el paso de líquidos en sentido inverso, es decir, desde los tejidos hacia los capilares venosos.



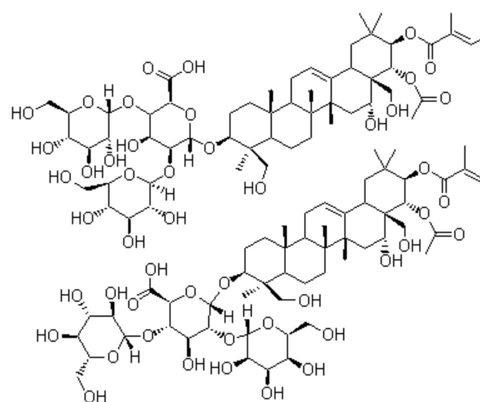
Extractos totales de *castaña de Indias* desprovistas de *escina* también demostraron poseer efectos antiinflamatorios, lo cual implica que en dicho mecanismo intervendrían otras sustancias. En ese sentido, estudios realizados con corteza de *castaño de Indias* evidenciaron el rol antiinflamatorio de los constituyentes esteroidales tales como el *estigmasterol* y *-spinasterol*. La actividad antiinflamatoria estaría vinculada a un mecanismo mixto: por un lado sobre la *vía del complemento* y por el otro sobre la inhibición de productos derivados de la *vía del ácido araquidónico.*

La *escina* presenta, junto a su actividad antiedematosa, una discreta estimulación sobre la corteza suprarrenal. Dicha actividad no estaría presente en animales suprarrenalectomizados quirúrgicamente o químicamente a través del bloqueo en la producción de glucocorticoides provocado por *triparanol.* Asimismo, en forma experimental, la *escina* inhibe los procesos exudativos derivados de estados inflamatorios causados por cuerpos extraños, como así también del edema flogístico observado en las reacciones anafilácticas.

Un estudio determinó la acción inhibitoria de la *escina* sobre la *hialuronidasa* aunque no sobre la elastasa, enzima esta que sí sería sensible al *Ruscus aculeatus*. Estudios cromatográficos en HPLC pudieron identificar diferentes tipos de *escinas* a partir de las semillas de esta especie, las cuales fueron identificadas como *Ia, Ib*, *IIa, IIb y IIIa*. También se pudieron aislar *desacil-escinas* obtenidas por hidrólisis alcalina de *escina*. En ensayos en ratas con inflamación inducida por *carragenina*, *ácido acético* e *histamina*, las escinas *Ia, Ib, IIa y IIb* en dosis de 50-200 mg/k inhibieron el incremento de la permeabilidad vascular generado por dichas sustancias, no ocurriendo lo mismo con las *desacil-escinas*. En tanto, en la inflamación inducida por serotonina a igual dosis, no demostraron efectos inhibitorios la fracción *Ia* y las *desacil-escinas*. El hecho que la fracción *escina Ia* presente un grupo 21-tigloil y 2'-O-glucopiranosil en lugar del 21-angeloil y 2'-O-xilopirasonil (presentes en *Ib*, *IIa* y *IIb*) le restaría potencia antiinflamatoria.

En cuanto a ensayos clínicos, las propiedades circulatorias del *castaño de Indias* fueron corroboradas científicamente por primera vez a través de las observaciones de Artault de Vevey con varios pacientes varicosos y hemorroidales entre los años 1896 y 1909. Posteriores estudios determinaron que la *escina* presenta comprobadas propiedades antiinflamatorias, venotónicas (aumento de la resistencia capilar), antiexudativas y antiedematosas (*actividad vitamínica P)* lo cual puede vislumbrarse a los 15-30 minutos de una toma oral.

En un estudio llevado a cabo sobre 142 personas con trauma cráneo-encefálico víctimas de accidentes de tránsito, la administración i.v. de *escina* durante una determinada cantidad de días, demostró efectos antiedematosos superiores a los de la terapia corticoidea, disminuyendo el índice de morbimortalidad en estos casos. Un ensayo realizado sobre 15 pacientes afectados de várices de diferentes tipos, a los cuales se les suministró 900 mg diarios de extractos de *castaño de Indias* durante doce días, determinó que este producto disminuye la acción deletérea de determinados sistemas enzimáticos (glicosaminoglicanasas) sobre los proteoglicanos constituyentes de la pared venosa. Debe recordarse que los proteoglicanos junto al colágeno, evitan el pasaje de macromoléculas a través de las paredes tisulares, determinando la rigidez capilar. En este sentido, el *castaño de Indias* produce una acción estabilizadora sobre las membranas lisosomales, evitando el escape de enzimas perjudiciales.

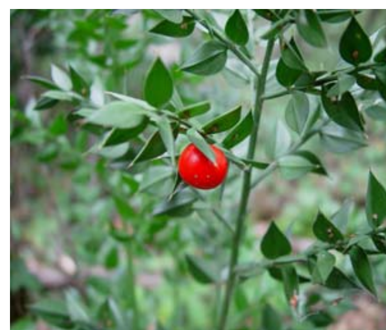


Beta-escina

En un estudio doble ciego controlado con placebo sobre 240 pacientes (divididos en tres grupos) con insuficiencia venosa crónica efectuado a lo largo de doce semanas, fueron evaluados los efectos de las medias de compresión y el extracto de *castaño de Indias* sobre el edema debido a insuficiencia venosa. Un reciente informe de revisión sobre cinco trabajos efectuados con extractos orales de *castaño de Indias* en casos de insuficiencia venosa crónica, reveló un efecto comparativamente similar al logrado con otras terapias tales como *O- -HO-etilrutósidos* y medias compresivas; y significativamente superior al placebo.

Otro estudio llevado a cabo con 71 pacientes voluntarios, demostró la eficacia del gel de *escina (versus* placebo) en casos de sensibilidad algésica por hematomas post-inyectables (por transfusiones, medicamentos, etc). La eficacia de este resultado puede ser llevado a otros modelos en donde la sangre extravasada ocasione inflamación y sensibilidad, como ser los hematomas por impacto o golpe.
En un reciente estudio multicéntrico no controlado efectuado sobre 71 pacientes con insuficiencia venosa crónica y edema, se demostró los beneficios del gel de *castaño de Indias* (*escina* al 2%) a lo largo de seis semanas de tratamiento. Por su parte la corteza, ligeramente astringente por el contenido en taninos, debe su acción vitamínica P a los derivados cumarínicos, en especial al *esculósido.* Los derivados cumarínicos actúan aumentando la resistencia de la membrana basal, participando a nivel de la estructura mucopolisacarídica y de la sustancia intercelular del endotelio.
Debido a estos mecanismos, algunos autores han señalado su utilidad en casos de eczemas. Otro elemento flebotónico importante es la *rutina,* siendo su potencia farmacológica menor a la de la *escina* como ya fuera señalado anteriormente. Si bien se encuentra en las hojas, las fuentes de *rutina* y *troxerrutina* suelen obtenerse de las *Rutáceas* en donde se encuentran en mayor cantidad. Por último cabe señalar que los efectos flebotónicos benéficos del *castaño de Indias* se hacen extensivos al tratamiento de cuadros hemorroidales, mejorando significativamente los síntomas asociados.

Rusco *(Ruscus aculeatus* L.): Originario de Islas Azores, Europa y Asia, el *rusco* es considerado uno de los mayores venotónicos con el que cuenta la flebología moderna debido a la acción sinérgica de sus componentes principales: *saponinas* y *flavonoides.* La acción venotónica de la *ruscogenina (saponina)* se ejerce por un mecanismo de tipo adrenérgico a dos niveles; por un lado a través de un efecto directo agonista de los receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos post-sinápticos de la célula lisa de la pared vascular; y por otro lado por medio de un efecto indirecto a través de la liberación de *noradrenalina* a partir de los sitios de reserva neuronal presinápticos, siendo su intensidad proporcional a la temperatura, ya que como se sabe, el calor disminuye la afinidad de los receptores a la *noradrenalina*, lo cual conduce a venodilatación y la aparición de síntomas característicos como pesadez de piernas.
De esta manera el *rusco* aumenta la tonicidad venosa de tipo "calor-dependiente", haciendo desaparecer el cortejo clínico y mejorando la compliance venosa. Esta actividad es comparable e incluso superior a la del *castaño de Indias (Aesculus hippocastanum)* de acuerdo a lo observado en estudios sobre animales; pudiéndose emplear con muy buenos resultados en procesos hemorroidales. En cuanto a la permeabilidad capilar, la actividad de la *ruscogenina* ha demostrado ser superior al de la *escina.* Una dosis de 80 mg produce una significativa reducción de la misma, mensurada por el método del *tripan azul.*
Sin embargo, los distintos ensayos han mostrado que la *ruscogenina* no actuaría únicamente sobre la resistencia vascular, hecho que sí estaría dado por la acción conjunta de esta sustancia y los flavonoides, determinando finalmente un efecto vitamínico P que permite realizar las dos funciones: reducir la permeabilidad capilar y aumentar su resistencia. En un estudio multicéntrico efectuado sobre 2.359 casos de pacientes varicosos con sintomatología manifiesta, la dosis de 600-900 mg de *Ruscus aculeatus* durante 8 semanas de tratamiento provoca una mejoría sustancial sobre los síntomas clásicos: *sensación de quemazón, dolor y pesadez de piernas, edemas y calambres en pantorrillas.*
Algunos ensayos indican que la asociación de *ruscogenina* con *hesperidina* y *ácido ascórbico* mejoran las condiciones locales de microcirculación, en comparación al empleo de monodrogas. Incluso demostró disminuir la permeabilidad capilar en hámsters con diabetes inducida por inyección intraperitoneal de *estreptozotocina,* evidenciado a través de un descenso marcado del exudado plasmático provocado por *histamina*.
La combinación de extracto de *rusco* (16,5 mg), *hesperidina* (75 mg) y *ácido ascórbico* (50 mg) administrado a 40 pacientes con insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores a lo largo de 2 meses demostró mejorías clínicamente significativas respecto al grupo placebo. Al respecto, un estudio multicéntrico abierto, randomizado, demostró la superioridad de dicha combinación sobre hidroxi-etilrutósidos, a lo largo de 3 meses de tratamiento en pacientes con insuficiencia venolinfática crónica. Por otra parte, la combinación de extractos de *Ruscus aculeatus* con *hesperidina metilchalcona* demostró proteger a las células endoteliales de las condiciones de hipoxia imperantes en muchos procesos de insuficiencia venosa crónica, pòr medio de un descenso del contenido de ATP, activación de la fosfolipasa A2 y el subsecuente incremento en la adherencia neutrofílica.



Con referencia al empleo de *ruscogenina* en forma de pomada, la misma fue ensayada sobre 100 pacientes, de los cuales 16 presentaban várices esenciales y flebalgias, 14 con hematomas espontáneos o post-operatorios, 14 con tromboflebitis

superficial y 56 con dermatitis indurada o periulcerativa. El resultado global tras dos meses de tratamiento con 2-3 aplicaciones diarias sobre las zonas afectadas arrojó una mejoría promedio del 82%. En otro estudio efectuado sobre 100 pacientes que estaban realizando tratamiento esclerosante, se ensayó la pomada de *ruscogenina* desde la primera inyección y a lo largo de todo el tratamiento, observándose una ausencia de pigmentación post-esclerótica en el 96% de los casos.
Un estudio multicéntreico randomizado, a doble ciego y controlado con placebo, demostró a lo largo de 3 meses de tratamiento, la eficacia de una crema elaborada en base a *ruscogenina* (dosis ajustada a la recomendación de la Comisión E de Alemania) sobre 148 pacientes con insuficiencia venosa crónica grados I y II. Finalmente, el empleo de supositorios elaborados con extractos de *ruscogenina* en pacientes con sindrome hemorroidal también ha dado buenos resultados clínicos.

Hamamelis *(Hamamelis virginiana* L.): De origen norteamericano (Virginia, USA), el hamamelis es una especie de amplio empleo en formulaciones antivaricosas. La droga vegetal está constituida por las hojas, y ocasionalmente se emplea la corteza (o ambas a la misma vez). En la hoja los constituyentes principales son los taninos (> 7%) y en menor medida flavonoides, principios amargos y aceite esencial. La corteza también es rica en taninos.
La Farmacopea Europea exige un mínimo de 3% de taninos en las hojas desecadas. La actividad flebotónica se ha puesto de manifiesto tanto en experiencias clínicas como en animales. A su vez, por vía externa presenta un buen efecto antiinflamatorio, de ahí su uso extendido en gel. Su tolerancia es muy buena (apenas un muy reducido grupo de personas puede manifestar irritación gástrica).

Centella Asiática *(Centella asiatica* L.*)*: Si bien la centella es muy empleada tradicionalmente como medicación anticelulítica, es precisamente por sus bondades flebotónicas que se la elije, teniendo en cuenta la etiología multifactorial de dicho proceso. Por vía externa la centella asiática también es muy reputada como cicatrizante (el asiaticósido estimula la proliferación de fibroblastos y generación de colágeno I, una proteína clave en el proceso de curación de heridas, a la vez que su actividad antiinflamatoria evita la aparición de cicatrices hipertróficas).
Conocida también como ***gotu kola,*** la droga está constituida por las partes aéreas desecadas, ricas en saponinas triterpénicas pentacíclicas (1-8%), destacando entre ellas: *asiaticósido* (éster del ácido asiático) y el *madecósido* (éster del ácido madecásico). Otras saponinas minoritarias: *centellósido, brahmósido y centellosaponinas* B, C y D. También la droga oficial contiene gran cantidad de taninos (20-25%). La acción venotónica de la centella está corroborada clínicamente en humanos a través de varios ensayos. En dosis oral se recomienda 1-2 g de droga, repartidos en 2-3 tomas (infusión). Como venotónico se recomiendan 180 mg/día de la fracción triterpénica total, repartido en 3 tomas. Los comprimidos que se expenden en farmacias suelen contener alrededor 180 mg de extracto seco (2% de asiaticoside) y 200 mg de polvo micronizado de sumidad.





Hamamelis virginiana L. *Centella asiatica* L.

Vid roja *(Vitis vinifera* L.): De la vid se emplean las hojas, las cuales son ricas en antocianósidos (0,3% de la materia seca) y compuestos fenólicos (flavanoles, taninos, proantocianidoles, etc). Las semillas son ricas en ácidos grasos insaturados, siendo su aceite útil como hipolipemiante. La Farmacopea Fancesa exige un mínimo de 4% de polifenoles y 0,2% de antocianósidos expresados como glucósido de cianidol. Existen en el mercado farmacéutico extractos estandarizados en oligómeros procianidólicos para el abordaje de insuficiencia venosa crónica, linfedema, hemorroides y estimulación de la circulación retiniana.
Se pudo constatar que los flavonoides contenidos en el extracto de hojas de vid roja, además de inhibir la actividad de la enzima hialuronidasa (responsable de la destrucción de elementos estructurales que constituyen la pared basal), poseen una acción estabilizadora sobre el colágeno, formando «puentes» que aumentan la cohesión y la solidez de la matriz de la pared basal. Otros estudios demostraron que las proantocianidinas poseen propiedades antioxidantes y los flavonoides serían también capaces de reforzar la adhesión de las células endoteliales al reducir la permeabilidad de la pared vascular y el paso de líquido al tejido intersticial que rodea los vasos, como consecuencia de la exposición a los mediadores químicos de la inflamación.
El extracto estandarizado de hojas de vid roja (AS 195) se ha probado con éxito en pacientes afectados por insuficiencia venosa crónica de grado leve o moderado. En un ensayo clínico controlado a doble ciego con placebo, aleatorizado, multicéntrico con grupos paralelos, se trató a 257 pacientes de ambos sexos en base al extracto (360 mg día). A las 2 semanas del tratamiento, todos los parámetros de eficacia habían mostrado mejoría, tanto clínica como estadísticamente (edemas en las piernas, circunferencia de la pantorrilla, síntomas subjetivos de IVC, valoración general de la eficacia por parte del paciente y del observador). La seguridad y la eficacia del extracto AS 195 ha sido excelente.

Meliloto (*Melilotus officinalis* L.): La droga está constituida por las sumidades floridas recolectadas en época de plena floración. Entre sus principios activos destacan las cumarinas (0,4-1%), las cuales se forman a partir de la hidrólisis enzimática del *melitósido* durante el proceso de desecado. También posee flavonoides, principalmente derivados de la *quercetina* y el *kempferol.* Los *flavonoides* y las *cumarinas* presentan, en forma conjunta, actividad antiespasmódica, venotónica (aumenta la vasoconstricción y la resistencia), antiedematosa y diurética. El fitocomplejo produce un marcado efecto antiedematoso, con aumento del flujo venoso y del débito linfático, esto último comprobado en animales a través de estudios linfográficos y en encefalopatía linfostática por linfangiotromboflebitis experimental. De ahí que el meliloto sea el producto más indicado en el abordaje de linfedemas.
Las *cumarinas* mejoran la microcirculación promoviendo una adecuada oxigenación tisular a partir del aumento en la actividad proteolítica de los macrófagos del sistema retículo endotelial, frente a proteínas de alto peso molecular. El *meliloto* es útil no solo en las alteraciones circulatorias venosas clásicas (várices, hemorroides, flebitis), sino también en procesos que afecten la microcirculación retiniana o coroideana. En ese sentido los *flavonoides* de esta especie presentan un importante efecto vásculoprotector.

Ciprés *(Cupressus sempervirens* L.): Quizás no tan popular como los anteriores, los gálbulos del ciprés también demostraron propiedades venotónicas. Dichos gálbulos (droga vegetal) contienen proantocianidinas con efectos antioxidantes y venoprotectores. Se puede emplear tanto en uso interno como externo (pomadas con 2-5% de extracto fluido o glicólico).





Cuadro sinóptico de orientación posológica de las especies mencionadas

Especie	Infusión	Tintura (1:5)	Extr. Seco (5:1)	Extr. Fluido (1:1)
Castaño Indias	Al 1%. 2-3 taz/d	50-150 got/día	300-600 mg/día	Dar 0,5-2 ml día
Centella asiática	1-2 gr (hoja). Dar 2-3 tazas	50-150 got/día	180 mg/día de frac. triterpénica	25 gotas, 3 veces al día
Ciprés	Decocción 20-30 g/l	50-150 got/día		25-50 gotas, 2-3 v/d antes de comer
Hamamelis	2-3 gr de hoja. Tomar 3 taz/día	Usando corteza. Dar 2-5 gr/día	0,5-1,8 gr/día	2-4 ml , 3 v/día
Meliloto	Al 3%. 2-3 taz/d	50 got/ 3 v/día	Hasta 2 gr/día	30 got/ 3 v/día
Rusco	60 g/l. 3 taz/día	15-30 ml/día	0,3 – 1 g/día	30-60 got, 3 v/día
Vid roja	1 cuch postr/taza. 3 tazas/día	50 gotas, 4 v/día	300 mg, 1-4 v/día	50 gotas, 1-4 v/día

Medidas Complementarias

1. Después del baño friccionar las piernas suavemente, de abajo hacia arriba, con agua de hamamelis, durante dos minutos. También puede hacerse un masaje ascendente mezclando en partes iguales agua con aceite de oliva, o aceite de almendras dulces, caléndula o romero.
2. Incrementar el consumo de vitamina C (cítricos, brócoli, frutas, verduras frescas) y vitamina E (germen de trigo, nueces, semillas, huevos, cereales, vegetales de hoja verde). Estos alimentos son una rica fuente de antioxidantes naturales que contribuyen a erradicar radicales libres que producen deterioro y aumento de la permeabilidad capilar.
3. Incentivar la alimentación rica en fibra para evitar el estreñimiento.
4. Hacer caminatas periódicas, a un determiando ritmo, para así estimular la circulación.
5. La natación y el ciclismo son fuertes aliados. Una bicicleta fija en la casa, puede suplir la imposibilidad de salir a circular por calles peligrosas.
6. Colocar un almohadón por debajo de las piernas en la cama, permite favorecer el retorno venoso durante las horas de sueño.
7. Evitar exposiciones prolongadas al sol durante el verano.
8. Evitar depilación con cera caliente, saunas o baños prolongados a temperaturas altas.
9. Usar medias compresivas, porque constriñen las varicosidades, lo cual garantiza el retorno venoso y evita el estancamiento de la sangre.
10. Caminar descalzo sobre las puntas de los pies, durante dos minutos y descansar. Repetir este ejercicio 5 veces al día.

FORMULACIONES ÚTILES

GEL PARA ULCERAS VARICOSAS *

Extr. Glic. Cola de caballo.................. 10 g
Extr. Glic. Centella Asiática................ 10 g
Extr. Glic. Hamamelis........................ 10 g
Extr. Glic. Castaño de Indias.............. 20 g
Gel neutro de absorción c.s.p........... 100 g

Dosis: Aplicar 2-3 veces al día, colocando un apósito cobertor.
* Fórmula del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia (España)

CÁPSULAS VENOTÓNICAS **

E.S. de Meliloto.............................. 50 mg
E.S. de Castaño de Indias................ 50 mg
E.S. de Grosellero Negro................100 mg
E.S. de Ginkgo biloba..................... 50 mg
E.S. de Bolsa de Pastor................... 100 mg
Vitamina C.................................... 100 mg

Dosis: 2 cápsulas diarias.
** Fórmula Colegio Farmac. Vizcaya (España).

VÁRICES - HEMORROIDES ***

Flavonoides de Rutáceas
(equiv. a 6 g de diosmina).................... 15 g
Aminobenzoato de etilo....................... 2 g

Dosis: Aplicar 3-4 veces al día, sobre la zona afectada

*** Producto Flebotropín (Lab. Bagó)

TISANA VENOTÓNICA****

Castaño de Indias (semillas)......................... 30 g
Rusco (rizoma)... 30 g
Hamamelis (hojas)..................................... 15 g
Vitis vinifera (hojas).................................... 15 g

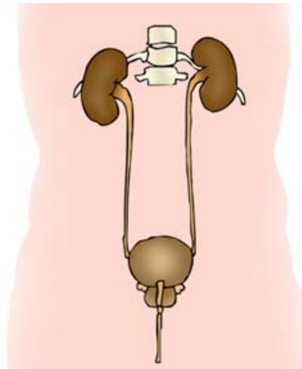
Dosis: 1 cuch (café) colmada por taza. Agregar agua caliente. Reposar 5 minutos. Tomar 2-4 taz/ día.

**** Fórmula Asoc. Arg. Fitomedicina

Referencias

- Alonso J. (2004). Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Corpus Ed. Rosario, Santa Fe (Argentina).
- Beltramino R.; Penenory A. and Buceta A. (2000). An open-label, randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of Cyclo 3 Fort® versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. *Angiology*. 51 (7): 535-44
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brickmann J. (2000). *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs.* American Botanical Council. Boston, Massachussets.
- Bos R. *et al*. (1995). Analysis of coumarin in *Melilotus officinalis. Planta Med*. 61: 68.
- Bouskela E.; Cyrino F. and Marcelon G. (1994). Possible mechanisms for the venular constriction elicited by Ruscus extract on hamster cheek pouch. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 24 (1): 165-70.
- Calabresse C. and Preston P. (1993). Report of the results of a double - blind, randomized, single - dose trial of a topical 2% escine gel versus placebo in the acute treatment of experimentally induced hematoma in volunters. *Planta Medica*. 59: 394-397.
- De Sanctis M.; Belcaro G.; Incandela L.; Cesarone M.; Griffin M.; Ippolito E and Cacchio M. (2001). Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*. A clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Angiology*. 52 (2): S55-9.
- Foldi M.; Zoltan O. and Obal F. (1970). Experimental lymphostatic encephalopathy as a consequence of cervical lymphangiothrombophlebitis and its therapy by coumarin from *Melilotus officinalis. Arzneimittelforschung*. 20 (11): 1626.
- Geissbühler S. and Degenring F. (1999). Treatment of chronic venous insufficiency with Aesculaforce® vein gel. *Schweiz Zschr Ganzheits Medizin.* 11: 82-87.
- Korting H.; Schafer Korting M.; Hart H.; Laux P. and Schmid M. (1993). Anti - inflammatory activity of hamamelis distillate applied topically to the skin. Influence of vehicle and dose. *European J. Clin. Pharmacol.* 44 (4):315-8.
- MacKay D. (2001). Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. *Altern. Med. Rev*. 6 (2): 126-40.
- Maquart F.; Chastang F.; Simeon A.; Birembaut P.; Gillery P.; Wegrowski Y. (1999). Triterpenes from *Centella asiatica* stimulate extracellular matrix accumulation in rat experimental wounds. *Eur. J. Dermatol*. 9 (4): 289-96.
- Ortiz P. (2004). Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. El papel del extracto de vid roja. *OFFARM* 25 (6): 94-100.
- Sampson J.; Raman A.; Karlsen G.; Navsaria H. and Leigh I. (2001). In vitro keratinocyte antiproliferant effect of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins. *Phytomedicine*. 8 (3): 230-5.
- Siebert U.; Brach M.; Scroczynski G. and Berla K. (2002). Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies. *Int. Angiol*. 21 (4): 305-15
- Svensjo E.; Bouskela E.; Cyrino F. and Bougaret S. (1997). Antipermeability effects of Cyclo e Fort® in hamster with moderate diabetes. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 17 (5): 385-8.
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. (2004). *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. España.
- Wichtl M. and Bisset N. (1994). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Stuttgart. Medpharm GmbH Scientific Publishers

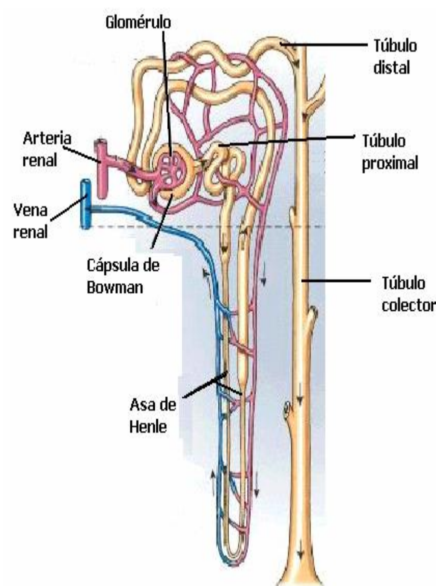
PLANTAS DIURÉTICAS



Generalidades

Se denomina diurético a todo agente que aumenta la velocidad de formación de la orina, a efectos de eliminar agua, productos de desecho y electrolitos (sodio y cloro especialmente). Casi todos las drogas diuréticas actúan sobre el riñón y, en menor medida, sobre la función tubular. Normalmente el volumen de orina está determinado por las concentraciones y los tipos de solutos entregados al túbulo renal. Es por ello que el agua y los diversos electrolitos pueden actuar como agentes diuréticos si se administran en exceso.

Los procesos de eliminación de la orina se realizan en unas zonas especializadas del riñón llamadas **nefrones.** Existen cientos de nefrones en cada riñón, los que se encargan de filtrar cerca de 180 litros de plasma diarios que le llegan. Estas unidades funcionales están constituidas por un glomérulo (cubierto por la cápsula de Bowman), un túbulo contorneado proximal (TCP), un asa de Henle (AH), un túbulo contorneado distal (TCD) y un túbulo colector(TC).



Representación de un nefrón

La alta presión en los capilares de los glomérulos fuerza la partida líquida de la sangre a través de las paredes capilares de la cápsula de Bowman. Tanto las proteÍnas como los elementos célulares de la sangre (glóbulos) no pasan por ser demasiado grandes para los intersticios de la pared capilar. A medida que la sangre filtrada trascurre a través de los nefrones, la glucosa, los aminoácidos, la mayoría de las sales minerales y la mayor parte del agua son reabsorbidos en la corriente sanguínea. En cambio la urea y otros productos de desecho pasan sin ser absorbidos y se eliminan en forma de orina.

Jn electrolito muy importante en la eliminación de la orina es el **sodio.** Alrededor del 60-70% del *sodio* filtrado se reabsorbe en el *túbulo contorneado proximal* y el 30-40% restante en el *asa de Henle, túbulo contorneado distal* y *túbulo colector.* La excreción de *sodio* se denomina *natriuresis* y casi todos los diuréticos modernos actúan interfiriendo la reabsorción tubular de sodio. De esta manera el *sodio* no reabsorbido trascurre por el sistema tubular, con el consiguiente efecto retenedor de agua. En el **TCP** ocurre la mayor reabsorción del filtrado glomerular. Aquí el *agua* es reabsorbido pasivamente, acompañando a los solutos (como el sodio por ejemplo). En esta etapa el contenido tubular tiene la misma concentración osmótica del plasma.

El contenido tubular continúa su ruta sin modificaciones hasta llegar a la *rama ascendente* del **AH** la cual es impermeable al agua. Aquí el *sodio* reabsorbido tiene como destino la médula renal, creando así un intersticio hipertónico. Asimismo, la reabsorción de *sodio* sin agua, permite diluir la orina.

En la primera parte del **TCD** la reabsorción de *sodio* sigue siendo mayor que la del agua y la orina continúa diluyéndose. En la última parte del TCD el *sodio* es reabsorbido en intercambio por *potasio y/o hidrogeniones* bajo la influencia de la hormona *aldosterona.* En presencia de la *hormona antidiurética* (ADH) el agua se reabsorbe en los **TC.** En cambio, en ausencia de ADH los TC se hacen impermeables al agua.

Lugar de acción de los diuréticos de síntesis: Si bien el tema que estamos tratando está en relación a productos naturales, es bueno conocer el lugar donde actúan las drogas sintéticas a efectos de realizar estudios comparativos. En TCP lo hacen: *acetazolamida* (ahorrador de K^+)*, *manitol*, furosemida (poco)****.
En AH ascendente: *furosemida***, ácido etacrínico***, bumetanida***.* En TCD (1ª. porción): *hidroclorotiacida**,hidroflumetiacida**, bendroflutiacida**, clortalidona**.* Finalmente en TCD (2ª. porción): *espirinolactona** (antag. aldosterona), *triamtirene** (ahorrador de K^+) y *amiloride** (ahorrador de K^+).

*** = diuréticos potentes
** = diuréticos moderadamente potentes
* = diuréticos suaves.

PLANTAS DIURÉTICAS

En Fitoterapia es un poco más dificil precisar con exactitud el sitio de acción de los componentes o principios activos diuréticos, debido a que no se ha desarrollado una exhaustiva investigación o seguimiento con ciertos productos vegetales, habida cuenta de la complejidad químico-estructural de muchos de ellos. Salvo las plantas que puedan tener acción osmótica, la actividad principal de muchas de ellas se ejercería sobre el glomérulo, afectando poco o nada el resto del nefrón. En líneas generales, su acción diurética deriva de un incremento en la circulación renal lo cual conlleva a una mayor tasa de filtración glomerular. De ahí que se los denomine como *acuaréticos.*
En general podemos decir que entre los principios activos más importantes con los cuales cuentan las plantas como diuréticos figuran los ***flavonoides,*** los ***aceites esenciales*** y las ***sales de potasio.*** También cumplen con esa función algunas ***saponinas, metilxantinas*** y ***antocianósidos,*** estos últimos cumpliendo además un rol vasoprotector-capilarotropo.

Principios Activos Diuréticos
Flavonoides
Aceites esenciales
Sales de Potasio
Saponinas
Metilxantinas
Antocianósidos

Poder enumerar todas las plantas con efectos diuréticos puede llevar horas ya que se cuentan por cientos los vegetales que cuentan con dicha acción en mayor o menor grado. Es por ello que conviene conocer simplemente aquellos que nos den un mayor margen de seguridad a la hora de elegir una planta en especial. En primera instancia podemos decir que todas actúan de manera ***volumétrica,*** es decir, aumentando la cantidad o volumen urinario a ser eliminado.

Indicaciones

Si bien la prescripción de un agente diurético puede obedecer a múltiples patologías, en el caso de seleccionar una droga vegetal con este fin se direcciona especialmente hacia los siguientes casos:

Afecciones bacterianas e inflamaciones de la pelvis renal y vías urinarias bajas: Constituye la denominada terapia de lavado, consistente en el forzamiento de la diuresis a efectos de aumentar la excreción de agua.

Para ello debe administrarse una buena cantidad de líquido. No debe realizarse en casos de edemas por insuficiencia cardíaca o renal, ya que el aumento de la volemia puede complicar el cuadro preexistente.

Prevención y tratamiento de arenillas y cálculos urinarios: Para estos casos se emplean drogas vegetales en infusión, hasta un máximo de dos litros diarios. Plantas como la popularmente conocida "rompepiedra" *(Phyllanthus niruri)* ha demostrado buenos resultados (ver más adelante).

Como tratamiento coadyuvante: Como terapia acompañante de infecciones urinarias, obesidad, hipertensión arterial, mixedemas, sindrome premenstrual, etc.

Tener en cuenta que con la edad disminuye significativamente la circulación renal (a los 75 años llega a la mitad de un joven de 30), en estas circunstancias la prescripción de diuréticos vegetales en forma espaciada puede contribuir a aliviar los típicos casos de edema en miembros inferiores en la vejez. Tanto los ***flavonoides*** como las ***saponinas*** demostraron aumentar la permeabilidad de la membrana filtrante glomerular. Las primeras, además, inhiben la fosfatasa renal y generan una actividad vasoprotectora capilar paralela. Por su parte, las ***sales de potasio*** presentan un mecanismo de acción osmótico, lo cual se basa en el aporte de moléculas que no son reabsorbidas por las células tubulares del nefrón. Esto se explica ya que los iones potasio (catión intracelular) apenas se reabsorben en los túbulos, incrementando la presión osmótica tubular con el consiguiente efecto diurético.
El ***manitol*** incrementa la diuresis por mecanismo osmótico. La ***inulina*** inhibe la reabsorción activa de sodio en el TCP, actuando como natriurético. Las drogas vegetales con ***bases xantínicas***: *café, mate, té, guaraná, nuez cola,* son de especial interés en los cuadros edematosos. La *teofilina* es la metilxantina más activa desde el punto de vista diurético, mientras que la *cafeína* no se administra con este fin por poseer un mecanismo de acción predominantemente central. Ejercen su acción por disminución en la reabsorción tubular y secundariamente, por aumento de la filtración.
En líneas generales, cuando se desea prescribir un tratamiento diurético en base a drogas veegtales, se suele recurrir a combinaciones de ellas, tratando de sumar o sinergizar efectos, aunque no debe sobrepasarse la cantidad de cuatro drogas vegetales por fórmula. A continuación, se describirán las especies más reconociodas como diuréticas:

Abedul *(Betula alba* L.): El *abedul* es originario de Asia central y septentrional, estando muy difundido en Europa Central y Meridional como así también en el norte de Estados Unidos y Canadá.Se trata de un árbol cuya droga vegetal está constituida por las hojas, preferentemente jóvenes, y eventualmente la corteza, yemas y savia. Las hojas viejas o amarillentas son las que concentran en mayor cantidad los principios activos entre los que destacan flavonoides, saponósidos y aceite esencial.



De los flavonoides, el *hiperósido* ha sido señalado como el más activo en cuanto a la actividad diurética la cual sería de tipo acuarética (volumétrica), con excreción de catabolitos nitrogenados (urea y ácido úrico) y clorúrica. Se emplea usualmente como coadyuvante de infecciones urinarias, debido a la función de "arrastre" de bacterias que invaden el árbol urinario en casos de cistitis, uretritis, pielonefritis, etc. El triterpeno *betulinol* del aceite esencial proporcionaría una acción antiséptica y antiinflamatoria útil en esos casos. Además brinda una acción protectora sobre el parénquima renal (reforzada por el *ácido ascórbico*) evidenciada a través de una disminución en la eliminación de albúmina en modelos animales.
Estudios en ratas hiperoxalúricas evidenciaron los beneficios de la *betulina* (sita en la corteza de algunas variedades) en minimizar el daño renal y reducir la deposición de cristales en el árbol urinario. Debido al contenido en salicilatos de esta especie (aunque no en altas cantidades) se recomienda especial precaución al administrar altas dosis en pacientes con trombocitopenia, hemorragias activas o que estén siguiendo tratamientos con hemostáticos o anticoagulantes. Dentro de las formas galénicas de prescripción se recomienda:
Infusión: 40 gr/l (en un equivalente a 2-3 g de droga finamente triturada) en 10 minutos de infusión, a razón de tres tazas diarias tomadas entre las comidas. El agregado de 1 g de bicarbonato sódico cuando la infusión alcanza los 40º aumenta el efecto diurético. La Farmacopea de Alemania recomienda una infusión más concentrada: 5-10 g en 150 ml de agua, 3-4 veces al día.

Decocción: La corteza se emplea en decocción de cinco minutos a razón de 5 g por taza, tres veces por día, entre las comidas. Esta misma decocción puede utilizarse por vía externa en afecciones cutáneas.

Cola de caballo o Equiseto *(Equisetum arvense* L.): Con el nombre de *cola de caballo* se conocen varias especies del género *Equisetum*, siendo las más empleadas en Sudamérica *E. giganteum* L. y *E. bogotense* H.B.K. En Farmacopeas se describe comúnmente *E. arvense* (de origen europeo), estando la droga constituida por las partes aéreas de los tallos o pies estériles, los cuales se recogen a finales del verano. Se presentan en el comercio en haces o bien cortados en trozos.

Desde un punto de vista fitoquímico la droga vegetal contiene, entre otros componentes, flavonoides, saponósidos y minerales (principalmente sílice y sales de potasio). Tanto los flavonoides como las sales minerales serían responsables de la actividad diurética y, a la vez, remineralizantes. El aumento promedio de la diuresis generada por la *cola de caballo* es del 30% observándose que no altera los parámetros hematológicos. El efecto es considerado de tipo volumétrico-natriurético. El mayor resultado se obtiene con la planta fresca ya que la desecación le hace perder algo de eficacia. Cabe señalar que los extractos deben prepararse a baja temperatura, debido a la presencia de principios activos termolábiles, los cuales tienen injerencia en la acción diurética.


E. arvense

Entre las indicaciones más importantes para esta especie figuran los edema originados en el sindrome premenstrual, las bacteriurias y las inflamaciones de la pelvis renal.

Las formas galénicas preconizadas para esta especie son:

***Decocción*:** Al 5%. Como diurético se aconsejan 50-200 ml/día.

Tintura: Se prepara con 30 g de tallos macerados en 500 cc de alcohol de 90º, prescribiéndose el equivalente a una cucharada sopera por día, preferentemente de mañana.

Maíz *(Zea mays* L.): Se trata de una planta herbácea de gran altura originaria de América del Sur, siendo empleados los estilos (principalmente) y estigmas (conocidos popularmente como *barba de choclo)* los cuales son recogidos cuando el fruto madura. Los estilos son muy ricos en sales de potasio, aunque también contienen saponinas, goma y flavonoides. La actividad diurética ha sido demostrada en ratas, tanto con el extracto hidroalcohólico como con la infusión de los estilos, evidenciando actividad diurética moderada, aunque no efecto antihipertensivo. Dicha actividad demostró además, ser de tipo acuarética, uricosúrica y fosfatúrica, complementada con una suave acción antiespasmódica sobre las vías urinarias.



Demostró, además, no incrementar factores de riesgo litiásicos, como ser calciuria, citraturia o el pH urinario, lo que equivale a decir que los estilos de *maíz* pueden ser indicados en casos de gota, edemas, cistitis, uretritis y litiasis urinaria de tipo fosfatídica, oxálica y úrica. La presunción de presencia de alcaloides en los estilos hace que no se recomiende esta especie durante el embarazo y lactancia. Dosis elevadas de esta droga pueden producir gastroenteritis con dolores cólicos y diarrea. Entre las formas galénicas destacan:

Infusión: Al 5-10% (estilos), a razón de 2-3 tazas al día. El gobierno de China preconiza el consumo de 2 g/día (estilos o estigmas).

Tintura (1:5): en alcohol de 25%. Se administran 30 gotas, 3 veces al día.

Grama *(Agropyron repens* P.): La *grama* o *grama de las boticas* es una planta gramínea originaria de Europa, aunque se encuentra muy distribuida en América del Sur. La droga está constituida por los rizomas y raíces los cuales se recolectan en primavera. La actividad diurética fue constatada en ratas con extractos acuosos e hidroalcohólicos, y en la cual intervienen la *triticina,* las *sales de potasio* y los *flavonoides.* Entre las formas galénicas figura la ***decocción*** al 2% la cual se realiza en dos tiempos (hervir 1 minuto con poca agua, echar el primer líquido resultante y volver a hervir durante 10 minutos) administrando 3-4 tazas al día. El doble decocto permite atenuar el sabor amargo de la tisana, en cuyo caso si se desea, podrá corregirse añadiendo *menta, regaliz o anís.*

Una especie muy emparentada la constituye la llamada *grama* o *gramilla (**Cynodon dactylon*** (L.)Pers.), también oriunda de Europa, y considerada adulterante de la anterior. Su composición química es similar, lo mismo que el sabor acre de la decocción (hacer doble decocto). En forma de extracto fluido se puede administrar hasta 6 gramos al día.



Ortosifón *(Ortosiphon stamineus* Benth.): Conocida también como té de Java, esta especie originaria de Asia es muy empleada como diurética, figurando incluso en varias Farmacopeas. La droga está constituida por las hojas y sumidades floridas, conteniendo principalmente aceite esencial, flavonoides y sales potásicas. La actividad diurética observada en extractos acuosos estaría dado por el efecto sinérgico de los constituyentes mencionados, siendo la misma de tipo azotúrica, uricosúrica, natrúrica y clorúrica; y potencialmente similar a la furosemida.

Tanto la decocción de hojas como el compuesto *metil-ripario-cromeno A* (sustancia mayoritaria presente en la decocción de las hojas) exhibe en ratas un incremento del volumen urinario y de la excreción de sodio, potasio y cloro durante 3 horas posteriores a una administración oral del preparado. Distintos ensayos clínicos sobre 200 pacientes portadores de infecciones urinarias, produjeron a las 2 semanas de la ingestión de la infusión, la negativización de los urocultivos de *Escherichia coli, Klebsiella sp., Proteus vulgaris y Pseudomonas aeruginosa.* El empleo prolongado de infusiones con las hojas de *ortosifón* produce una alcalinización de la orina lo que favorece la eliminación de pequeños cálculos urinarios y ejerce un efecto preventivo sobre la formación de cristales o piedras de ácido úrico. Sin embargo, en caso de litiasis oxálicas, está contraindicado su uso, porque la alcalinización de la orina podría precipitar las sales oxálicas en forma de cálculos.

En otro ensayo clínico randomizado sobre 48 personas afectados de cálculos urinarios, la mitad de los cuales recibió durante 18 meses dos tazas diarias de *ortosifón* (2,5 g/día), y la otra mitad *citrato sodio-potásico* (5-10 g/día), se pudo evidenciar por medio del índice ROSRPY, una reducción en el tamaño de los cálculos en ambos grupos, evidenciándose una excreción importante de calcio y ácido úrico en la orina de los pacientes. Estos resultados indicarían la eficacia del *ortosifón* en la disolución de pequeños cálculos urinarios. Habrá que tener en cuenta que las infusiones (muy amargas) no son muy agradables al paladar. Entre las formas galénicas habituales de prescripción figuran:

Infusión: Al 2-3%. Se prescriben 2-3 tazas al día.

***Extracto seco* (5:1)**: Como cápsulas, no sobrepasando los 2 g diarios, y repartido en varias tomas.

Tintura (1:5): A razón de 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Diente de león *(Taraxacum officinale* L.): Se trata de una pequeña planta originaria de Europa y Asia, estando en la actualidad muy difundida en todo el mundo. La droga está constituida por la raíz, generalmente acompañada por la parte aérea, pero sin las inflorescencias. La raíz es rica en *inulina* (25-38%) y derivados triterpénicos pentacíclicos provenientes del látex. El efecto diurético obtenido con extractos de la raíz en ratas se ha comprobado casi tan eficaz al logrado por *furosemida.* En efecto, una dosis de 50 ml/k (equivalente a 2 g de hierba seca) produce un efecto diurético comparable a 80 mg/k de *furosemida.*



La *inulina* (reserva glucídica de la planta) sería responsable del efecto diurético, el cual se caracteriza por ser de tipo volumétrico y azotúrico, actuando como un agente osmótico. Al ser el *diente de león* una fuente rica en potasio (tres veces superior al hallado en cualquier otra droga vegetal diurética), evita la aparición de calambres tan comunes con los diuréticos de síntesis. A nivel profiláctico, la combinación de *saponinas, flavonoides* e *inulina* del *diente de león* demostró en ratas ser útil para prevenir los factores de riesgo de litiasis (citraturia, calciuria, fosfaturia, etc).

Infusión-Decocción: 1,2 g/raíz por dosis. Se administran hasta 4-6 g al día. En caso de usar hojas secas: 10g/l. En cualquiera de los casos tomar 3 tazas por día.

Tintura: Relación 1:5 en alcohol al 45%, se administran 5-10 ml. 3 veces al día.

Yerba meona *(Euphorbia serpens* H.B.K.): Una de las plantas tradicionalmente empleadas como diurética en Argentina y países de Sudamérica. La *yerba meona* se extiende desde Estados Unidos (Georgia) hasta la Argentina (Cuyo, Centro, Nordeste y Río Negro) y Uruguay. En la parte aérea se describe la presencia de *fenoles, flavonoides, cianidinas, taninos* y *saponinas*. Se emplea por lo general la planta entera o la parte aérea. Al momento no existen muchos trabajos que hayan certificado la actividad diurética, lo cual está vastamente probado por el uso popular. Popularmente se emplea la ***infusión*** de las partes aéreas al 1%. También se recomienda la infusión de hojas y tallos a razón de 2,5 g/taza.

Zarzaparrilla *(Smilax* sp.): El género comprende unas 350 especies distribuidas en las regiones cálidas y húmedas del planeta. En Argentina se distribuye en la zona del litoral, Córdoba, noroeste y Buenos Aires, sin embargo debido a su gran variabilidad morfológica, se dificulta en gran medida su correcta identificación botánica. La droga vegetal está constituida por la raíz y el rizoma secos. En cuanto al mejor aprovechamiento farmacológico de esta planta, la mayor cantidad de *saponinas esteroidales* (sus principales componentes) se encuentran en las especies centroamericanas. Las decocciones simples de dichas especies ejercen en ratas una actividad diurética (comparable a *hidroclorotiazida)* y uricosúrica, esto último en el orden del 30% de descenso respecto a los niveles sanguíneos previos. Entre las formas de administración más usuales destacan:
Decocción: De la raíz al 1-5%. Se administran 2-4 tazas diarias.
Tintura (1:10): Se prepara en alcohol de 35%. Dosis: 2-5 ml.

OTRAS ESPECIES DIURÉTICAS DE IMPORTANCIA

Planta	Princ. activo	Parte utilizada	Forma de uso	Sitio de acción
Achicoria *Cichorium intybus*	Inulina (raíz) y Acido chicorésico (principio amargo sito en la hoja)	Raíz - hojas	Hojas + raíz: 1 cuch/taza (2-3 tazas x día)	Inulina (-) reab-sorción de Na en TCP.
Apio *Apium graveolens*	Esencia y cumarinas	Frutos	Infusión (1cuch/taza). Dar 2-3 x día	Acuarético
Arándanos *Vaccinium sp*	Antocianidinas	Frutos	Infusión(1 cuch/taza) Tomar 2-3 tazas x día	Acuarético
Arenaria *Arenaria rubra*	Flavonoides	Parte aérea	Infusión (1 cuch/taza). Tomar 2-3 tazas x día	Acuarético
Bardana *Arctium lapa*	Ácidos alcoholes	Raíz	Decocción: 30 g/l Tomar 2-3 tazas x día	Acuarético
Berro *Nasturtium officinalis*	Sales minerales	Parte aérea	Jugo o comido en ensalada	Osmótico - AH
Buchú *Agathosma betulina*	Flavonoides	Hojas	Infusión: 10 g/l. Tomar 2-3 tazas/día	Acuarético
Cebolla *Allium cepa*	Fructosanos	Bulbo	Jugo o decocción (5%) Tomar 2-3 tazas x día	Acuarético
Damiana *Turnera afrodisiaca*	Aceite esencial, arbutina Gonzalitosina.	Hojas y tallos secos	Infusión: 2-4 g/taza Tomar 2-3 tazas al día	Acuarético
Gatuña *Ononis spinosa*	Aceite esencial (> trans-anetol) y triterpenos	Raíz	Decocción: 3 g/dosis. Tomar 3 tazas/día	Acuarético
Gayuba o uva ursi *Arctostaphylus uva-ursi*	Flavonoides	Hojas	Infusión:10-30 g/l.Dar 3 tazas/día. Tintura (1:10): 40 gotas 3 v/d	.Acuarético
Hinojo *Foeniculum vulgare*	Cumarinas	Raíz	Decocción: 25 g/l. Tomar 2-3 tazas al día	Acuarético
Mate (yerba mate) *Ilex paraguariensis*	Xantinas	Hojas	Infusión tradicional mate con bombilla	Acuarético. TCP
Ortiga mayor *Urtica dioica*	Sales de K+ - Ácidos orgánicos	Hojas	Decoc. 1 cuch sopera x taza. 2-3 tazas al día	Osmótico
Perejil *Petroselinim crispus*	Sales de K+ - flavonoides	Planta entera	Decocción 1 cuch sop x taza. Dar 3 tazas/día	Osmótico – acuarético
Vara de oro *Solidago virga-urea*	Flavonoides, saponinas, ácidos fenólicos, aceite esencial, diterpenos.	Partes aéreas floridas y secas	Infusión: 3-5 g/150 ml Dar 2-4 tazas al día.	Acuarético

ALGUNAS FÓRMULAS ÚTILES

Tisana Diurética (Azotúrica)

Filipendula ulmaria (flores de ulmaria).. 25 g
Betula pendula (hojas de abedul)........... 25 g
Zea mays (estilos de maíz)..................... 25 g
Foeniculum vulgare (frutos de hinojo)..... 25 g

Dosis: Infundir 10 g en 200 ml y tomar 3 a 4 tazas al día

Cápsulas Diuréticas

E. S. cola de caballo........................ 150 mg
E. S. de bardana............................ 100 mg
E. S. de abedul.............................. 150 mg

Dosis: Para una cápsula n° 100, tomar hasta 3 cápsulas al día, preferentemente después de las comidas.

Tisana Diurética (Farmacopea Alemana)

Hojas de Abedul.................................. 20 g
Rizoma de Grama................................ 20 g
Sumidad de Vara de oro...................... 20 g
Raíz de Gatuña................................... 20 g
Raíz de Regaliz.................................. 20 g

Dosis: Infusión. Tomar 3-4 tazas al día.

Jarabe diurético de las cinco raíces

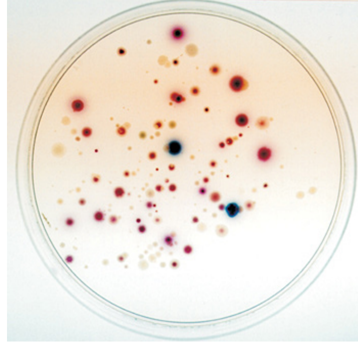
E.F. de hinojo (raiz).............................. 5 g
E. F. de rusco (raiz)............................... 5 g
E. F. de apio (raíz) .... 5 g
E. F. de espárrago (raiz) .... 5 g
E. F. de perejil (raíz) .... 5 g
Jarabe simple F.E. IX c.s.p...................100 g
Dosis: 5 ml. 3-4 veces al día.

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Edit. Corpus. Rosario, Santa Fe.
- Alonso Paz E.; Bassagoda M, Ferreira F (1992). *Yuyos. Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Edit. Fin de Siglo, Montevideo (Uruguay).
- Bakke F. and Hillestad B. (1980). *Medic. Norsk. Farmac.* Selsk Ed. 42: 9.
- Cáceres A.; Girón L.; Martínez M. (1987). Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45.
- Cañigueral S, Vila R, Wichtl M. (1998) *Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisanas*. Milán: OEMF International.
- Casadebaig Lafon J.; Jacob M.; Cassanas G.; Marion C.; Puech A. (1989). Adsorbed plant extracts, use of extracts of dried seeds of *Orthosiphon stamineus* Benth. *Pharm. Acta Helv.* 64 (8): 220-4.
- Davidov M.; Goriunov V. and Kubarikov P. (1995).: Phytoperfusion of the bladder after adenomectomy. *Urol. Nefrol.* (Mosk). 5: 19-20.
- Duraffourd C.; d'Hervicourt L. and Lapraz J.: (1987). *Cuadernos de Fitoterapia Clínica.* Edit. Masson.
- Englert J.; Harnischfeger G. (1992). Diuretic action of aqueous Orthosiphon extract in rats. *Planta Med.* 58 (3): 237-8.
- Grases F.; Melero G.; Costa Bauza A.; Prieto R. and March J. (1994). Urolithiasis and phytotherapy. *Int. Urol. Nephrol.* 26 (5): 507-11.
- Hahn S.(1973). Pharmacological action of Mays stigma. *K' At' Ollik Taehak Uhiakpu Nonmunjip*. 25:127.
- Lemus I.; García R.; Erazo S.; Pena R.; Parada M. and Fuenzalida M. (1996). Diuretic activity of an *Equisetum bogotense* tea: evaluation in healthy volunteers. *J. Ethnopharmacol*. 54 (1): 55-8.
- Loew D.; Heimsoth V.; Kuntx E. *et al.* (1991). *Fitofármacos: Farmacología y Clínica de los Diuréticos Vegetales. En:* Diuréticos. Química, farmacología y terapéutica incluida fitoterapia. Barcelona, Salvat. Pp. 232-259.
- López Luengo María T. (2005) *Plantas Medicinales con acción diurética.* Offarm-Doyma.
- Matsubara T.; Bohgaki T.; Watarai M.; Suzuki H.; Ohashi K. and Shibuya H. (1999). Antihypertensive actions of methylripariochromene A from *Orthosiphon aristatus,* an Indonesian traditional medicinal plant. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (10): 1083-8.

- Ohashi K.; Bohgaki T. and Shibuya H. (2000). Antihypertensive substance in the leaves of kumis kucing *(Orthosiphon aristatus*) in Java Island. *Yakugaku Zasshi.* 120 (5): 474-82.
- Popowska E. *et al*. (1975). *Actas Polacas de Farmacología.* 32: 491.
- Rácz Kotilla E.; Racz G.; Solomon A. (1974). The action of *Taraxacum officinale* extracts on the body weight and diuresis of laboratory animals. *Planta Med*. 26: 212-7.
- Revuelta M.; Vivas J.; Díaz M. *et al*. (1987). Study of the diuretic effect of different preparations of the stigma of *Zea mays* L. *Plant Med. Phytoth*. 3: 267-75.
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. (2003). *Fitoterapia: Vademécum de Prescripción*. Masson Ed. España.
- Vidya L. and Varalakshmi P. (2000). Control of urinary risk factors of stones by betulin and lupeol in experimental hyperoxaluria. *Fitoterapia*. 71: 535-43.

INFECCIONES URINARIAS



Generalidades

La eliminación de la orina por parte del organismo, sigue un trayecto que va desde los riñones, continuando por uréteres, vejiga y finalmente uretra. Salvo la uretra anterior, el resto del tracto urinario es estéril, gracias a la función de arrastre de la orina ante eventuales contaminantes, al pH ácido (5,5), la baja osmolaridad y la presencia de urea y ácidos orgánicos débiles. En la mujer a partir de la menopausia, su uretra (mide 3 cm de largo frente a los 20 cm que mide en el varón) suele acortarse, lo cual facilita la llegada de gérmenes desde la vulva por vía retrógada. Esta es una de las vías de contaminación más frecuente y que suele generar altos índices de consulta en la práctica clínica diaria. Como antecedentes inmediatos cuentan los pacientes post-quirúrgicos, empleo de sondas urinarias, toma de antibióticos en forma prolongada, embarazo, transplantados, fumadores, prostitutas, etc.

Clasificación

Desde un punto de vista estrictamente anatómico, las infecciones urinarias pueden dividirse en:

a) *Altas*: pielonefritis, abseso renal
b) *Bajas*: cistitis, uretritis no gonocóccicas y prostatitis agudas.

Características clínicas

Pielonefritis: Es característico el dolor lumbar unilateral (puñopercusión positiva en un 50%), pudiéndose acompañar de síntomas digestivos (náuseas, vómitos), fiebre y hematuria (ocasional).

Abseso renal: Conocido también como pionefritis, suele cursar con síntomas similares a la pielonefritis. Suele haber antecedentes de infecciones urinarias y/o cutáneas.

Cistitis: Uno de los cuadros más frecuentes de la consulta clínica. Presenta la triada del sindrome miccional (disuria, poliaquiuria, urgencia miccional), sumado a irritación, dolor suprapúbico y tenesmo. En el hombre deberá hacerse diagnóstico diferencial con patologías prostáticas.

Uretritis: Se suelen presentar por medio de disurias recurrentes y piuria estéril. Hay urgencia miccional. En el varón suele haber secreciones por uretra que manchan la ropa interior, ardor en la primer micción matinal por acidificación de la orina, inflamación en región inguinal y dolor coital. En la mujer coexiste con secreción vaginal abundante, náuseas, vómitos, fiebre y dolor abdominal.

Prostatitis agudas: Cursan con alteracciones miccionales típicas, acompañado de dolor en regiones lumbar, sacra o perineal, siendo el tacto rectal doloroso. Suelen complicar con bacteriuria.

Etiología

En la gran mayoría de los casos, el germen involucrado es *Escherichia coli* (65-80%), siguiéndole en orden de frecuencia *Proteus mirabilis* y, con mucha menos frecuencia *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus sp.* (este último con alta incidencia en menores de 14 años y mayores de 60 años) y otros bacilos gramnegativos.

Diagnóstico

Por lo general el examen clínico y la anamnesis suelen ser concluyentes. La posibilidad de pedir un sedimento urinario de 12-24 hs suele ser obligado, ya que la sola presencia de piuria (más de 10 leucocitos/ml), de bacteriuria y de nitritos positivos son datos elocuentes de infección de vías urinarias. El ***urocultivo*** permitirá establecer el diagnóstico de certeza, con la identificación del o los gérmenes responsables. El empleo de tiras reactivas es una prueba rápida y económicas con alta sensibilidad aunque baja especificidad.
La cifra de microorganismos presentes en la orina como indicador de infección urinaria ha evolucionado desde los criterios de Kass, que la había situado en 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC). Por encima de esa cifra se hablaba de infección urinaria, y por debajo de ella de contaminación urinaria. Hoy día, siguiendo los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, se sitúa en 100 UFC el diagnóstico para cistitis simple o recurrente; 1.000 UFC para la pielonefritis, o 100 UFC como cifra mínima para considerar significativa una bacteriuria asintomática, una infección urinaria complicada o una infección urinaria en pacientes portadores de sonda o catéteres.
La ***cistitis aguda bacteriana*** se caracteriza por la existencia de bacteriuria (entre 100 y 100.000 UFC/ml) y síndrome miccional. En estos casos los síntomas son súbitos e intensos (sindrome miccional), pudiendo acompañarse de hematuria micro o macroscópica. Raramente se acompaña de síntomas generales o de fiebre. Debe tenerse en cuenta que durante el embarazo, la infección más frecuente la constituyen precisamente las infecciones urinarias. En estos casos está indicado hacer siempre urocultivo en el primer trimestre de embarazo. La tercera edad suele configurar otro grupo etáreo de riesgo. La presencia de bacterias en la orina (urocultivo con más de 100.000 bacterias/ml) sin síntomas acompañantes se da en aproximadamente un 40% de los ancianos, especialmente si se encuentran en asilos o residencias.
La ***pielonefritis*** es un cuadro infeccioso grave que constituye la forma más seria de infección del tracto urinario. Se caracteriza por afectar el parénquima renal y el sistema colector. Clínicamente se observa un síndrome miccional acompañado de fiebre alta, escalofríos, taquicardia y vómitos. En la exploración física destaca la existencia de dolor en las fosas renales (que aumenta con la puñopercusión) y la hiperestesia abdominal. La incontinencia urinaria suele ser una complicación del cuadro en los ancianos. En las mujeres suele estar asociado a ascenso de microorganismos del tracto urinario inferior, de ahí que la incidencia de *E. coli* sea muy alta.
En el varón, las ***prostatitis*** representan la infección urinaria más frecuente (principalmente entre la segunda y la cuarta década de la vida). Clínicamente aparece el síndrome miccional (en forma aguda), pudiendo acompañarse de fiebre y escalofríos, dolor en región perineal y molestias en hipogastrio. El tacto rectal es doloroso, observándose una próstata aumentada de tamaño y caliente al tacto (producto de la inflamación). Mal tartada, puede llevara la cronicidad del proceso. Los gérmenes más frecuentemente implicados son *E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter* y *Pseudomonas.* De hacerse diagnóstico diferencial con las ***epididimitis***, las cuales también cursan con sindrome miccional, fiebre, pero aquí existe un dolor característico en el hemiescroto correspondiente, con aumento de su tamaño.

Tratamiento

En la sospecha de un paciente con cistitis no complicada, la tendencia actual es iniciar la terapia sin urocultivo debido a que esta entidad está causada por sólo unos pocos tipos de microorganismos cuya susceptibilidad es bien conocida y fácilmente predecible. Cerca de un 20-30% de las mujeres jóvenes con un episodio inicial de cistitis, tienen infecciones a repetición. Ocasionalmente la recaída es debida a recidivas producto de la persistencia de un foco de infección, pero en el 90% de los casos son reinfecciones, producidas en un corto período y habitualmente por el mismo germen *(E. coli* el más frecuente).
La alta resistencia de las bacterias a los antibióticos convencionales han puesto la mira en el abordaje de estas patologías por medio de principios activos provenientes de plantas medicinales.

De ello destacan los glucósidos fenólicos y los aceites esenciales, los cuales han demostrado poseer potentes efectos frente a bacterias, hongos y virus. A favor se puede decir que no presentan resistencia y se pueden combinar con diuréticos. En contra, pueden ser irritativos de las mucosas (sobretodo los aceites esenciales), en cuyo caso se preparan cápsulas embebidas en sílice o polvo de mucílagos o *altea* (planta muy rica en mucílagos), lo cual produce una acción mucoprotectora. Dentro de los principios activos útiles en infecciones urinarias destacan:

Glucósidos Fenólicos Hidrosolubles: *uva ursi, brezo, mirtilo o arándano, etc.*

Aceites Esenciales: *ajedrea, álamo negro, melaleuca cayeputi, enebro, eucalipto, hinojo, lavanda, tomillo, sándalo, vara de oro, etc.*

PLANTAS MEDICINALES ÚTILES EN INFECCIONES URINARIAS

Arándanos - *Vaccinium macrocarpon* L. (*Vaccinum oxycoccos* L.) - (*Oxycoccus quadripetalus* L): Conocido popularmente en Norteamérica como *arándano agrio* o *cranberry.* Esta última denominación hace referencia a la similitud de los estambres florales con las grullas (en inglés *crane).* Entre sus componentes presenta: *antocianidinas, flavonoides, catequinas, triterpenoides, ácido beta-hidroxibutírico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glucurónico, ácido quínico, ácido benzoico, ácido elágico, ácido hipúrico* y *vitamina C.* Además es muy rico en fibras.
Los niveles en *ácidos cítrico* y *quínico* del jugo de *arándanos agrios* es tan alto y ácido como el jugo de *limón* puro. Esta alta acidez promovió su uso popular en las infecciones urinarias desde 1840 a partir de investigaciones realizadas en Alemania. Dichas investigaciones encontraron que aquellas personas que consumían abundante cantidad de *arándanos agrios* presentaban niveles de *ácido hipúrico* superiores al resto, estableciendo una relación de acidificación de la orina por esta sustancia.



Con el correr de los años se pudo comprobar que el mecanismo de acción no sería exclusivo del cambio de pH urinario que provoca (ya que el mismo sólo es transitorio), sino que estaría relacionado con una inhibición en la adherencia de determinadas bacterias (por medio de fimbrias) sobre las paredes celulares, tal como ocurre con *E. coli.* En ese sentido, las fimbrias son fibras proteínicas de las bacterias que producen adhesiones sobre receptores de un monosacárido u oligosacárido específico en las células uroepiteliales.
En 1994, investigadores de la Universidad Estatal Weber de Utah encontraron que los *arándanos agrios* poseen unas sustancias similares a la glicoproteína Tamms-Horsfall. Debe recordarse que esta glicoproteína suele encontrarse normalmente en la orina de algunas personas y que posee una actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli.* La sustancia inhibitoria sería un compuesto polimérico posiblemente relacionado con las proantocianidinas, al cual se suma la actividad antiadherente sobre *E. coli* de la fructosa de los jugos.
La actividad antiadherencia de extractos con *proantocianidinas* purificadas fue detectable a concentraciones de 10-50 μg/ml. Diferentes pruebas *in vitro* determinaron el efecto protector sobre cultivos celulares de vejiga humana frente a *E. coli.* En un estudio doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en la Universidad de Harvard y efectuado sobre 153 pacientes, se constató que el zumo de sus frutos (300 ml/día por 1 mes), reduce el número de bacterias en orina de manera significativa, tras el análisis de 818 muestras de orina tomadas a lo largo de la evaluación. Asimismo, fue ensayado con éxito para prevenir las infecciones urinarias recurrentes en pacientes ancianos. A tal fin, los especialistas recomiendan entre 150 y 180 ml de jugo de *arándanos agrios* diarios.
Otros estudios efectuados en humanos voluntarios constataron que el consumo de jugo de *arándanos agrios* disminuye la recurrencia de formación de cálculos en vías urinarias, por medio de disminución del pH de la orina e incremento en la excreción de cristales de *ácido úrico* y *ácido oxálico.* La mayoría de los jugos o cócteles contienen entre un 10 a un 20% de *cranberry,* lo cual puede ser suficiente como preventivo de una infección urinaria. Sin embargo, tienen también un alto contenido en azúcares lo cual puede resultar inconveniente en pacientes diabéticos y contraproducente para el esmalte dentario. Es por ello que en el mercado farmacéutico se expenden cápsulas de *arándano agrio* a tales fines (400 a 500 mg de extracto seco) generalmente asociadas a vitamina C.

Gayuba o Uva ursi (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.): Se trata de un pequeño arbusto siempreverde, rastrero, perteneciente a la familia de las *Ericáceas* (la misma familia de los arándanos), caracterizado por presentar una altura cercana a los 45 cm y una longitud de 1-2 metros. Es oriundo de regiones altas montañosas de clima frío, pertenecientes a todo el hemisferio norte, incluyendo Groenlandia. La droga vegetal está constituida por las hojas. Su recolección debe hacerse podando los tallos ya que la misma está regulada por ley en algunas zonas europeas debido a peligro de extinción. La Farmacopea Alemana requiere para la hoja de *gayuba* un contenido en derivados hidroquinónicos calculados como *arbutina* no inferior al 6%. En tanto, las Farmacopeas Francesa y Japonesa exigen un mínimo del 7%; la Austríaca un mínimo del 5%.y la Suiza un mínimo del 8%.



En su composición química se identificó la presencia de heterósidos hidroquinónicos (7-9 %)destacando principalmente la *arbutina* (4-15%) y la *metilarbutina.* En cantidades mucho menores se hallan *piceósidos* e *hidroxiquinonas libres.* La *arbutina* es una sustancia incolora, estable (gracias a la presencia de taninos que inhiben la actividad de la *beta-glucosidasa)* lo que impide su hidrolización durante el secado. Luego de ingerida, la *arbutina (β-glucósido* de hidroquinona) es hidrolizada por la flora bacteriana intestinal liberando *hidroquinona*, la cual pasa a circulación general y a nivel hepático se conjuga con *ácido glucorónico* y *ácido sulfúrico* para formar los gluco y sulfoderivados correspondientes, los cuales al ser eliminados por vía renal liberan la *hidroquinona*, de comprobada actividad antiséptica en vías urinarias (probablemente coadyuvada por otros componentes del fitocomplejo).
La administración de *bicarbonato de sodio*, al alcanizar la orina, facilita la acción antiséptica, ya que favorece la ruptura de enlaces éster de los conjugados de *hidroquinona.* La alcalinidad de la orina (observable por ejemplo en infecciones por *Proteus vulgaris)* es fundamental para que se produzca el efecto antiséptico, el cual se obtiene a un pH 8 en tan sólo 3 horas de la ingesta de un gramo de *arbutina.* No obstante, el extracto crudo de *gayuba* se ha reportado como de mayor efectividad como antiséptico y astringente que la propia *arbutina* en forma aislada, debido a la mayor riqueza de derivados hidroquinónicos. Debe tenerse en cuenta que las personas vegetarianas suelen tener un Ph urinario alcalino.
Los agentes infectantes más sensibles a la presencia de la *gayuba*demostraron ser *Escherichia coli, Bacillus subtilis, Micobacterium smegmatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Shigella sonnei, Shigella flexneri* y *Staphylococcus aureus.* Asimismo, los ácidos fenólicos también han demostrado su eficacia antimicrobiana frente a *Salmonella typhi, Pseudomonas aeruginosa, Trichomonas vaginalis* y al virus *Herpes simplex*. El compuesto *corilagina* presente en extractos de partes aéreas, demostró reducir marcadamente la CIM de los antibióticos betalactámicos *oxacilina* y *cefmetazol* frente a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente. Por otra parte, dicho compuesto demostró sinergizar la actividad antibiótica de *oxacilina*.
Además se ha reportado actividad *in vitro* frente a diferentes cepas de *Proteus, Klebsiella, Citrobacter, Streptococcus* y *Enterobacter* a través de una acción directa sobre la actividad de la enzima *-glucosidasa,* esencial para el desarrollo de estos gérmenes. La potencia antimicrobiana ha sido comparada a la de *gentamicina* y *ácido nalidíxico,* siendo la concentración inhibitoria mínima para la *arbutina* del 0,4-0,8%, dependiendo del microorganismo.
La *arbutina* a nivel entérico también ha demostrado propiedades antisépticas. Este doble tropismo es muy importante en el caso de gérmenes como el *estafilococo, el colibacilo, Enterococcus faecalis o Proteus,* ya que encuentran en el intestino su punto de partida para la colonización posterior del árbol urinario. En cuanto a la acción diurética de la *gayuba,* la misma sería atribuida a los flavonoides. La asociación con *grama (Agropyron repens)* sinergia la acción diurética y antiséptica, ya que esta última planta contiene un aceite esencial con propiedades bacteriostáticas. La *manzanilla (Matricaria chamomilla)* también constituye una opción potencialmente beneficiosa debido al efecto antiespasmódico del *camazuleno.*
La toma de gayuba suele ser bien tolerada. El exceso de *taninos* originado en la toma de infusiones puede ocasionar molestias gástricas (gastritis, náuseas, vómitos), trastornos hepáticos y estreñimiento (por presencia de heterósidos hidroquinónicos). En caso de existir problemas de este tipo, deberá reducirse la concentración y administrar *carbón activado* o incluirse en el preparado *menta.* Esto no suele ocurrir cuando la *gayuba* se administra en forma de macerado (12-24 hs) debido a que la extracción en frío extrae muy poca cantidad de taninos. De esta manera se recomienda no tomar preparados de *gayuba* más allá de los 15 días de suministro continuo. Las *hidroquinonas* al oxidarse en contacto con el aire pueden colorear de verde oscuro la orina. No debe suministrase esta especie durante el primer trimestre de embarazo.

Infusión: Popularmente es empleado como diurético, antiséptico urinario (para ello debe alcalinizarse la orina), digestivo, antibronquítico y cicatrizante (por vía externa). El empleo de hojas pulverizadas en forma de infusión o decocción a razón de un litro diario en ambos casos, resulta de suma utilidad en el tratamiento de infecciones urinarias, a efectos de evitar las tomas sistemáticas de antibióticos, sobretodo en infecciones a repetición. En infusión se recomiendan 10-30 g/l mientras que en decocción 20-30 g/l. Debe advertirse al paciente en estos casos que no ingiera simultáneamente altas cantidades de alimentos acidificantes (jugos cítricos por ejemplo).
Tintura (1:10): Se administran 50 gotas 1-3 veces al día.
Extracto seco (5:1): En forma de comprimidos o cápsulas, se administra 1-2 g diarios repartidos en 2-3 tomas.

Enebro *(Juniperus communis* L.): De este árbol se emplean los gálbulos o bayas (en realidad pseudofrutos), los cuales son ricos en aceite esencial (alfa y beta-pineno, mirceno, sabineno, limoneno, terpinen-4-ol, etc).
Los componentes de la esencia le confieren propiedades diuréticas, antisépticas y uricosúricas, reforzadas especialmente por los *flavonoides* y los *ácidos glicérico* y *glicocólico.* El *terpinen-4-ol* ha sido signado como el principal componente diurético (acuarético), el cual incrementaría la tasa de filtración glomerular principalmente. Este compuesto en altas concentraciones es irritativo para las mucosas, aunque no suele serlo en la cantidad en que se encuentra en el *enebro*. Probablemente junto con el *terpinen-4-ol* intervengan otros *pinenos*, cuyos efectos irritativos sobre el riñón producen una hiperemia en el glomérulo, con la consiguiente actividad filtrante en el epitelio glomerular.



El aceite esencial ha demostrado poseer propiedades antisépticas en vías urinarias y respiratorias. En algunas pruebas *in vitro* el aceite esencial de *enebro* ha demostrado actividad antibacteriana frente a *Bacillus subtilis, Mycobacterium tuberculosis, Shigella sonnei* y *Escherichia coli.* La Comisión "E" de Alemania reporta actividad antiespasmódica en ensayos realizados en animales, lo cual sería de utilidad en procesos espasmódicos del tracto urinario. No obstante dicha comisión no avala el empleo del *enebro* como diurético por tratarse de un efecto más que nada tóxico-irritativo.
Infusión: Se suelen dar los gálbulos (2-3 g/150 ml), 3-4 veces al día.
Tintura (1:5): en etanol 45%. Se administra a razón de 1-2 ml, 3 veces al día.

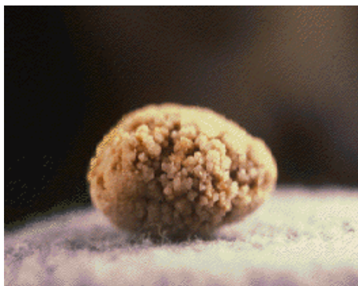
Palo pichi *(Fabiana imbricata* Ruiz et Pavón): Se trata de una especie arbustiva típica de la región andina, originaria de Chile y abarcando de sur a norte desde la Patagonia argentino-chilena hasta el Perú. El uso más extendido de esta especie está en relación a sus propiedades diuréticas y antisépticas urinarias, preconizadas por los indígenas Mapuches. El extracto hidroalcohólico de partes aéreas, en dosis oral única de 250 mg/kg, evidenció actividad diurética en ratas de manera significativa ($p < 0.05$). Este efecto resultó de menor intensidad que el demostrado por 25 mg/k de *hidroclorotiazida.* En la actividad diurética y antiséptica tendría capital ingerencia el *ácido oleánico* de acuerdo con estudios llevados a cabo en ratas. Se emplea la infusión (30 g/l), a razón de 3-4 tazas al día. Para la preparación de la tintura se colocan 20 g de droga vegetal en 100 cc de alcohol de 90º. Se deja en maceración durante dos semanas. La dosis es de 2-5 ml.

Brezo *(Calluna vulgaris* L.) *(Erica cinerea* L.): Con la denominación de *brezo* o *brecina* se conocen ambas especies, de las cuales se emplean las sumidades floridas. Popularmente se emplea la infusión (20 g/l) como diuréticas y antisépticas de las vías urinarias, aunque no hay muchos datos científicos respaldatorios.

Madroño *(Arbutus unedo* L.): Pequeño árbol perteneciente a la familia Ericáceas, de origen mediterráneo. En sus hojas se ha identificado la *arbutina*, principio activo ya descripto para la gayuba, con la cual se preparaban popularmente infusiones como diurético y antiséptico urinario.

Otras plantas de interés: Se pueden mencionar aquí los aceites esenciales de especies tales como el *eucalipto, tomillo, ajedrea, buchu, hinojo, lavanda y melaleuca.* Otra planta de interés puede ser el agracejo *(Berberis vulgaris* L.), cuyo contenido en el alcaloide *berberina* (presente en raíces y frutos) puede resultar útil en algunos casos. Estas plantas pueden ser acompañantes de formulaciones magistrales fitoterápicas para el abordaje de infecciones urinarias. Por ejemplo, la preparación de una **tisana antiséptica urinaria** en base a: *Uva ursi (hojas) 20 g + hinojo (frutos) 20 g + tomillo (sumidad florida) 20 g + maiz (estigmas) 20 g.* Infundir 10 g en 200 ml. Suministrar entre 3-4 tazas al día.

LITIASIS URINARIA



Introducción

Las litiasis uriarias están determinadas por la presencia de concreciones minerales y de matriz orgánica en las vías urinarias. Representan un trastorno metabólico complejo, multifactorial, cuya expresión más evidente y final es la formación de uno o más cálculos en la vísa urinarias, que en la medida que ejerzan obstrucción de las mismas, pueden complicar el funcionamiento renal del individuo.
Este trastorno suele tener una frecuencia del 5% en las mujeres y 10% en los hombres, comprendidos entre los 15 y 45 años de edad. Estos índices sumados a su alta recurrencia, generan un problema importante de la salud pública general. La sobresaturación de solutos en orina, que dependen del pH y la temperatura, lleva a la nucleación, cristalización y crecimiento del cálculo, pudiendo lograr dimensiones clínicamente significativas. En este proceso complejo no solo participan los solutos (calcio, oxalato, ácido úrico, cistina) sino también diversas sustancias que se encuentran en orina e inhiben la cristalización, como el citrato, magnesio y fosfato.
Las dietas ricas en proteínas y sal, así como el alto consumo de lácteos y ciertos vegetales ricos en oxalatos (acedera, ruibarbo, etc) constituyen los princiapales factores de riesgo, más allá de los factores genéticos y predisponentes (sondas urinarias). Las urolitiasis cálcicas son las más frecuentes (80%) y en menor medida les siguen aquellas que derivan del desdoblamiento de la urea por parte de ciertos gérmenes (Proteus, Stafilocosus, Klebsiella y Pseudomonas). En estos casos (14%)se forman cristales de fosfato de amonio magnesiano. Por último, caben consignar las urolitiasis por ácido úrico (5%) y por cistina (1%).

Sintomatología Clínica

La clínica de estos cuadros cursa con dolor (típico cólico renal) el cual es originado en unincremento de presión intraluminal y la distinción de terminaciones nerviosas de la vía urinaria proximal, desencadenada por la obstrucción. En cálculos del uréter medio y bajo el dolor se desplaza hacia el hipogastrio y área inguino-escrotal o del labio mayor ipsilateral. Frecuentemente si el cálculo se ubica en el uréter intramural se asocia a disuria dolorosa, polaquiuria y urgencia. En esta situación también puede presentarse hematuria, en tanto que la infección urinaria suele ser frecuente.

Tratamiento

Frente a un paciente con cólico renal, lo primero es reconocer semiológicamente el cuadro y aliviar el dolor. En segunda instancia se tratará la infección, si la hubiera. En líneas generales, la mayor parte de los cálculos (90%) migran espontáneamente, lo cual depende del tamaño y ubicación. Por ejemplo, los cálculos menores a 5 mm y ubicados en el tercio distal habitualmente son expulsados antes de los 10 días. Si miden entre 5 y 10 mm, la migración espontánea es menos frecuente y la indicación de intervenir estará dada por la presencia de dolor recurrente y asociación a hidronefrosis. En cálculos de mayor tamaño (mayor a 10 mm), la expulsión espontánea es muy infrecuente. Para los casos quirúrgicos, la **litrotricia extracorpórea** resuelve el 90% de los casos, aunque hay que tener en cuenta las recurrencias frecuentes que ofrecen estos cuadros.

Entre las plantas medicinales que pueden ayudar en estos casos, se cuentan con aquellas que presentan una buena actividad antiespasmódica, las que ejercen un efecto antiséptico urinario y las que determinan efectos diuréticos. No obtante, en fitomedicina ha cobrado importancia el empleo de una en especial: la conocida *rompepiedra* o *chancapiedra,* que a continuación se describirá.

Rompepiedra *(Phyllanthus niruri* L.): Es una especie nativa de América muy extendida, abarcando su hábitat desde Texas (USA) hasta el sudeste de Brasil, noreste argentino (Misiones, Formosa y Chaco), sur de Paraguay y este del Uruguay. Se emplea la parte aérea florida, donde se ha podido identificar el alcaloidel *filantamida,* el cual ha demostrado poseer efecto miorrelajante y antiespasmódico (calcio antagonista) de manera similar a la *papaverina,* lo que facilitaría en principio la eliminación de pequeños cálculos en uréter.



Por su parte, el extracto acuoso de esta especie ha demostrado inhibir un modelo de endocitosis de formación de cristales de *oxalato de calcio* en el sistema urinario de perros, lo cual contribuiría a explicar su uso como eliminador o preventivo de microlitiasis urinaria. A su vez, en un modelo de urolitiasis por introducción intravesical de *oxalato de calcio* en ratas, se pudo demostrar que la administración del extracto acuoso por vía oral a lo largo de 43 días ejerce un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de cristales (independiente de los cambios en la excreción urinaria de citrato y magnesio). En 3 de los 22 animales estudiados los cálculos fueron eliminados o disueltos. Al perecer existiría una mayor incorporación de glicosaminoglicanos en los cálculos.

De acuerdo con la Central de Medicamentos del Brasil (CEME) el *P. niruri* demostró elevar la filtración glomerular en riñón con un efecto diurético de tipo uricosúrico, lo cual sugiere un eventual empleo en casos de insuficiencia renal leve e hiperuricemia.

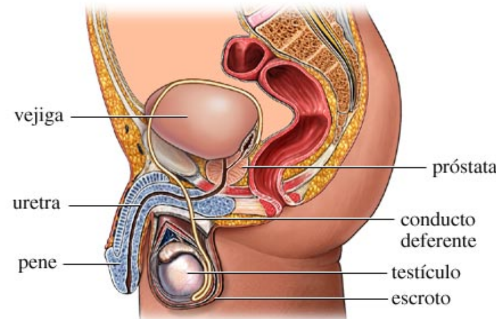
Infusión o decocto: Se emplean 20-30 g/l, a razón de 2 tazas diarias.
***Tintura* :** Al 20%. Se administran 5-20 ml/día.

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Rosario, Santa Fe.
- Alonso J. y Desmarchelier C. (2006). *Plantas Medicinales Autóctonas de Argentina*. Edit. Fitociencia. Bs. Aires.
- Álvarez M y García del Pozo J. (2002). Tratamiento de la cistitis desde la farmacia comunitaria. *OFFARM* 21(4):94-8.
- Álvarez M.; Maria A. and Saad J. (2002). Diuretic activity of *Fabiana patagonica* in rats. *Phytother. Res*. 16 (1): 71-3.
- Avorn J.; Monane M.; Gurwitz J.; Glynn R.; Choodnovsky I. and Lipsitz L. (1994). Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice*. J. American Medical Ass*. 271 (10): 751-4.
- Barney P. (1996). The cranberry cure. *Herbs for Health*. Pp. 45-47. November/December.
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J. (2000). *Herbal Medicine. Expanded Commision E Monographs*. ABC Edic. USA..
- Calixto J.; Yunes R.; Neto A.; Valle R. y Rae G.: (1984). *Brazilian Journal Medic. Biol. Research.* 17: 313.
- Campos A. and Schor N. (1999). *Phyllanthus niruri* inhibits calcium oxalate endocytosis by renal tubular cells: its role in urolithiasis. *Nephron*. 81 (4): 393-7.
- Dias M.; Cechinel-Filho V. et al. (1994). Análise do mecanismo envolvido na resposta contrátil ao *Phyllanthus urinaria* na bexiga isolada de cobaia. FESBE. Livro de Resumos. Pp. 195.
- Dombrowicz E.; Zadernowski R. y Swiatek L. (1991). Phenolic acids in leaves of *A. uva ursi, Vaccinium vitis idaea* and *Vaccinium myrtillus. Pharmazie*. 46 (9): 680-1.
- Freitas A.; Schor N.; Boim M. (2002). The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *British J. Urol.* 89 (9): 829-34.
- Freixa de Reynoso B. (1994). Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Gayuba. *Farmacia Profesional*. 47- 48.
- Frohne D. (1970). Untersuchungen zur Frage der Harndesinfizierenden Wirkungen von Bärentraubenblatt extrakten *Planta Med*. 18: 23-5.
- Gibson J. (1991). Efficacy of *Vaccinium* macrocarpon juice in urinary infections. *J. Naturopathic Medicine*. 2 (1): 45-7.
- Howell A.; Vorsa N.; Marderosian A. et al (1998).Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidine extracts from cranberries. *New England J. Med.* 339 (15): 1085-86.
- Jahodár L.; Jilek P.; Paktova M. and Dvorakova V. (1985). Antimicrobial action of arbutin an the extract from the leaves of *A. uva ursi in vitro. Ceskos. Farmac*. 34: 174-8.

- Kessler T, Jansen B, Hesse A. (2002). Effect of blackcurrant, cranberry and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. *Eur J Clin Nutr* 56 (10):1020-3.
- Kuklinski C. (2000). *Farmacognosia*. Ed. Omega S. A. España.
- Leung A. (1996). *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics.* J. Wiley. N. York..
- Lievre L.(1980). Les thérapeutiques végétales de l'appareil uriniare. *La Revue du Jeune Médicin*. 50: 91.
- Lozano J. (2001). Infecciones Urinarias. Clínica, diagnóstico y tratamiento. *OFFARM*. 20: 99-106.
- Lozano J. (2003). Infecciones del tracto urinario. *OFFARM*. 22(11): 96-100.
- Miller J., Krieger J. (2002). Urinary tract infections cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century. *Urol Clin North Am* 29 (3): 695-9.
- Moskalenko S. (1986). Preliminary screening of far-Eastern ethnomedicinal plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol*. 15: 231-59.
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J. (1996). *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press, London.
- Newton M.; Combest W. and Kosier J. (2001). Select herbal remedies used to treat common urologic conditions. *Urol. Nurs*. 21 (3): 232-4.
- Offek I.; Goldhar J.; Sharon N. (1996). Anti-*Escherichia coli* adhesion activity of cranberry and blueberry juices. *Advances Experim. Med. Biol.* Nº 408.
- Reid G. (2002). The role of cranberry and probiotics in intestinal and urogenital tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 42 (3 Suppl):293-300
- Schmeda Hirschmann G.; Loyola J.; Dutra Behrens M.; Reyes S.; Hubert E.; Rodríguez M. and Rodríguez J. (1994) Beta-glucoronidase inhibition and diuretic activity of *Fabiana imbricata*. *Phytotherapy Research*. 8: 485-87.
- Schmidt D. and Sobota A. (1988). An examination of the antiadherence activity of cranberry juice on urinary and non urinary bacterial isolates. *Microbios* 55: 173.
- Shimizu M.; Shiota S.; Mizushima T.; Ito H.; Hatano T.; Yoshida T. and Tsuchiya T. (2001). Marked potentiation of activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by corilagin. *Antimicrob. Agents. Chemother*. 45 (11): 3198-201.
- Sobota A. (1984). Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infection. *J. Urology*. 131: 1013.
- Tisserand R. and Balacs T.(1995). *Essential oil safety.* Edinburgh: Churchil Livingstone.
- Trentini A. and Teske M. (1995) *Compêndio de Fitoterapia*. Fund. Herbarium. 3ª Ed. Revisada. Brasil.
- Trucco Brito C. (2007). *Manual de Urología*. Capítulo: Litiasis Urinaria. Pontificia Universidad Católica de Chile. En: http://escuela.med.puc.cl/publ/manualUrologia/IndiceManualUrologia.html.
- Villar del Fresno A. (Ed.). (1999) *Farmacognosia General*. Edit. Sintesis. España.
- Walsh B. (1992). Urostomy and urinary pH. *J.Enterostomal Nursing*. 19: 110.
- Wichtl M. (1996). *Standardzulassungen für Fertigarzneimittel*. Text and Kommentar. Stuttgart Deutscher Apotheker Verlag.
- Yarnell E. (2002). Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol* 20 (5):285-93.
- Zafriri D. *et al*. (1989). Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated *E. Coli* to eucaryotic cells. *Antimicrobial Agents Chemistry* 33: 92.

HIPERTROFIA BENIGNA DE PRÓSTATA



Definición

La Hipertrofia Benigna Prostática (HBP) se define como el aumento de tamaño de la glándula prostática que determina una obstrucción al flujo urinario, originando una serie de síntomas característicos en el tracto urinario inferior, que pueden ser de tipo irritativo u obstructivo.

Prevalencia

Es el tumor benigno más frecuente en el varón mayor de 50 años. Su prevalencia es del 8 % en la 4ª década de la vida, asciende al 50% en la 6ª década y casi el 90% en varones de 80 años.

¿Cuáles son los factores de riesgo para su desarrollo?

Los factores de riesgo más importantes son la edad y la presencia de testículos funcionantes. Otros factores de riesgo son: la raza (más frecuente en negros americanos y menos frecuente en razas orientales), historia familiar de HBP, falta de una vida sexual dinámica o activa, disfunción eréctil o eyaculatoria.

¿Cuándo sospechar una HBP?

Debido a la compresión y obstrucción de la uretra prostática ocasionada por la HBP existe una dificultad a la salida de la orina desde la vejiga. Esto origina unos síntomas obstructivos e irritativos relacionados con la HBP, que son los siguientes:

Síntomas obstructivos	Síntomas irritativos
Retraso en el inicio de la micción	Polaquiuria (aumento de frecuencia)
Disminución del calibre y fuerza del chorro	Nicturia
Micción intermitente o prolongada	Micción imperiosa
Goteo postmiccional	Incontinencia por urgencia
Sensación de micción incompleta	Dolor suprapúbico
Retención urinaria	
Incontinencia por rebosamiento	

Existe un método válido para medire las sensaciones subjetivas de HBP,conocido como el test I-PSS *(international prostate symptom score)*. Se trata de un sistema de puntuación, en el que los pacientes responden a 7 preguntas y valoran la respuesta según una escala del 0 al 5. Se inquiere al paciente con qué frecuencia ha presentado, en los últimos meses, los síntomas siguientes:

- Tras la micción, sensación de que la vejiga no se ha vaciado por completo.
- Orinar de nuevo a las 2 horas siguientes a la última micción.
- Interrumpir con frecuencia el chorro de orina, tras la micción.
- Dificultad para retener la micción.
- Chorro urinario débil.
- Dificultad para iniciar la micción (sólo se logra haciendo fuerza).
- ¿Cuántas veces se ha levantado a orinar por la noche en los últimos meses?

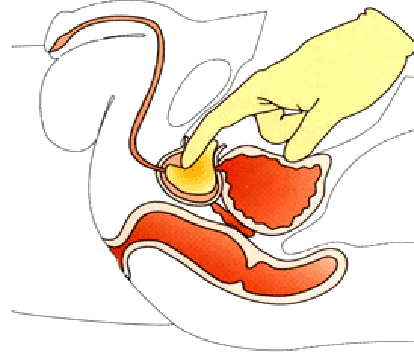
Según los resultados de un estudio, en el 24% de los pacientes con HBP en la quinta década de la vida, se obtiene una puntuación > 7 en el I-PSS. Este porcentaje aumenta hasta un 44% en la octava década de la vida.

Fisiopatología del Proceso

En el crecimiento anormal de la próstata tienen una alta ingerencia los mecanismos hormonales. En primer término los incrementos en los niveles de testosterona libre (dihidro-testosterona), activados por medio de la enzima 5-alfa-reductasa, a partir de la testosterona. La dihidrotestosterona se fija en los receptores androgénicos del tejido prostático (y en otros tejidos, como ser en folículos pilosos). En segunda instancia intervienen mecanismos inflamatorios relacionados con la activación del metabolismo del ácido araquidónico (vía ciclo-oxigenasa y lipo-oxigenasa) y en tercer término interviene la vía estrogénica, a través de la activación de la enzima *aromatasa* que produce activación de receptores estrogénicos en el hombre. De ahí que la inhibición de cualquiera de estas vías, será parte del mecanismo de las drogas antiprostáticas. Por otra parte, en la musculatura lisa de la zona prostática, la uretra proximal y el cuerpo vesical, la concentración de receptores alfa 1 adrenérgicos es elevada, lo cual ha dado pie en los último años a tratamiento con antagonistas de los receptores alfa 1.

¿Qué exploración física se debe realizar?

En todo paciente con sospecha de HBP se debe realizar un tacto rectal, que ayuda a detectar la existencia temprana de dos tipos de tumores: próstata y recto. Habitualmente se coloca al paciente con los codos y rodillas apoyadas sobre la camilla de exploración o en decúbito lateral y con las rodillas flexionadas en personas ancianas. En esta posición se palpará la región posterior de la próstata. Una próstata normal tiene una forma redondeada simétrica con un surco medio y dos lóbulos laterales.Es aconsejable seguir un método en el tacto rectal comenzando por valorar primero el tono del esfínter anal para descartar una posible enfermedad neurológica. Posteriormente se palparán las paredes rectales descartando alguna lesión ocupante de espacio. Por último palpamos la glándula prostática valorando el tamaño, la forma, la consistencia, la superficie y la sensibilidad.



El tamaño de la próstata se clasifica en pequeña o normal (volumen I) cuando tiene aproximadamente 40 gr. (tamaño de una castaña), mediana (volumen II) de 40-60 gr. y grande (volumen III) más de 60 gr. Suele tener una consistencia elástica con la superficie lisa.

Una próstata blanda y dolorosa debe hacernos sospechar un proceso infeccioso. Si detectamos nódulos de consistencia pétrea o zonas induradas siempre debe remitirse al urólogo para descartar un carcinoma. En la HBP se aprecia un aumento no doloroso del tamaño prostático, con superficie lisa y consistencia normal. El surco medio puede desaparecer. También se recomienda realizar una exploración del abdomen inferior para descartar presencia de globo vesical o masa pélvica. La inspección de los genitales externos (prepucio y meato uretral) permite descartar fimosis, infecciones o estenosis uretral. De forma sistemática, se debe realizar una exploración neurológica básica que incluya reflejos cremastéricos, anal superficial y bulbocavernosos para descartar patología neurológica.

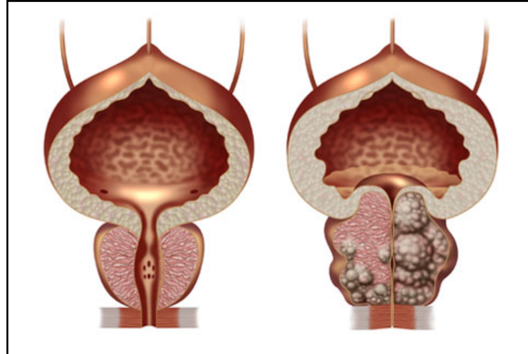
¿Qué pruebas complementarias se deben solicitar?

La OMS recomienda la realización de un examen analítico de orina incluyendo sedimento y urocultivo para descartar infección, piuria, hematuria y proteinuria. También se debe realizar un análisis de sangre que valore la función renal (creatinina sérica) para descartar una posible insuficiencia renal de causa postrenal presente en más del 10 % de los casos avanzados. Otra determinación sérica importante es el **PSA** (antígeno prostático específico), tanto total como libre.

Qué es y cómo se interpreta el PSA?

El antígeno prostático específico es el marcador tumoral más útil para el diagnóstico del cáncer de próstata, y sobre todo para el seguimiento postquirúrgico. La gran importancia de esta glucoproteina radica en que se encuentra exclusivamente en el tejido prostático, bien sea normal, hiperplásico o maligno.

Los valores séricos normales de PSA son 0-4 ng / ml, y sus concentraciones se pueden incrementar en un cáncer prostático, en la HBP, en la prostatitis, el masaje prostático o en la instrumentación prostática previa (biopsia prostática, sonda permanente, RTU o cualquier cirugía o procesos inflamatorios prostáticos). El tacto rectal no aumenta el PSA. En la HBP, los valores de PSA son directamente proporcionales al tamaño de la glándula prostática. Un valor de PSA mayor de 10 ng/ ml siempre es patológico, y en un 50 % de los casos se diagnostica un cáncer prostático mediante biopsia.
Hay mayores dificultades diagnósticas con un PSA de 4-10 ng/ ml, ya que existe un gran solapamiento entre pacientes con HBP y Cáncer prostático. De ahí que se hayan desarrollado unas fórmulas para obviar esta dificultad como son el cociente PSA libre (PSAL)/ PSA total (PSAT) y la velocidad del PSA.



El PSA está en el torrente sanguíneo en 2 formas: *unido a proteínas* o *libre*. Se observó que la proporción PSAL/ PSAT es más baja en pacientes con cáncer. Existe la tendencia en fijar el punto de corte en torno a 0.15-0.25 (valores por debajo indicarían mayor probabilidad de cáncer). La velocidad de PSA es el incremento de PSA con relación al tiempo, y está especialmente indicado en el seguimiento de individuos, que sometidos a una primera evaluación prostática no son diagnosticados de cáncer prostático. Un incremento anual de 0.75 ng/ ml/ año o más nos debe hacer sospechar un cáncer de próstata.

¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de la HBP?

Con la evolución de la HBP pueden aparecer una serie de complicaciones que son las siguientes:

- Infección urinaria
- Hematuria
- Litiasis vesical
- Retención aguda de orina (requiere el sondaje vesical urgente)
- Incontinencia por rebosamiento
- Hidronefrosis e insuficiencia renal

¿Cuándo se realiza la derivación al urólogo?

Se deriva al paciente a consulta de Urología si presenta alguna de estas circunstancias:

- Sintomatología muy severa
- Tacto rectal anormal
- Presencia de globo vesical (previamente hemos sondado al paciente)
- Hematuria
- Pacientes con Insuficiencia renal
- Antecedentes de infecciones urinarias recurrentes
- PSA > 4ng/ ml
- Incremento anual de PSA > 0.75 ng/ ml
- Mala respuesta al tratamiento médico anual

Tratamiento fitoterápico de la HBP

En primera instancia se aconseja a todos los pacientes con HBP iniciar una serie de medidas higiénicas que disminuyan la congestión pelviana como ser evitar el sedentarismo, regular el tránsito intestinal, evitar comidas copiosas, el alcohol, los estimulantes, los anticolinérgicos y los neurolépticos. En pacientes con síntomas leves, tacto rectal y PSA normal y ausencia de complicaciones, se realiza conducta expectante. Con molestias mal toleradas se puede iniciar tratamiento con fitoterápicos. Su ventaja es a la ausencia de efectos adversos y su bajo costo. Las plantas medicinales que han demostrado actividad en la HPB son:

Serenoa repens (Sabal serrulata). = Palmito de la Florida.
Pygeum africanum = ciruelo africano.
Urtica dioica = Ortiga mayor
Hipoxis rooperi = Hipoxis
Epilobium hirsutum = Epilobio
Cucurbita pepo = Calabaza
Polen (en especial de centeno).
Alimentación rica en Fitoestrógenos.

Serenoa repens (Sabal serrulata)

Se trata de una palmera enana que crece en la zona de La Florida (USA). La droga vegetal está constituida por los frutos. De este fruto se extrae un extracto graso conocido como "extracto lípido-esterólico", constituido por ácidos grasos libres (y sus correspondientes ésteres de etilo) + triglicéridos + alcoholes grasos + fitosteroles (especialmente el beta-sitosterol) + algunos triterpenos. Los ácidos grasos libres son a predominio de 6-18 carbonos, destacando: ácidos oleico, láurico, mirístico, linoleico y linolénico.

Este extracto lípido-esterólico presenta una acción antiandrogénica, inhibiendo las dos isoenzimas de la 5-alfa-reductasa De esta manera se impide la unión de la Dihidrotestosterona a los receptores androgénicos. A nivel de la inflamación, el extracto inhibe las 2 vías del metabolismo del ácido araquidónico, tanto la vía de la ciclooxigenasa, como la de la 5-lipooxigenasa). A su vez, este extracto ha demostrado un efecto antiedematoso, que sinergia la actividad antiinflamatoria. Finalmente, a nivel tumoral, el extracto inhibe las proteasas necesarias para la invasión de células tumorales y presenta un efecto citotóxico directyo sobre células prostáticas humanas.


Serenoa repens

En base a estos resultados, Serenoa repens se indica en casos de HBP, metástasis de cáncer de próstata y en prostatitis inflamatorias no infectadas. A nivel ginecológico puede administrarse en hirsutismo y virilismo (por su acción antiandrogénica), pudiéndose combinar con acetato de ciproterona, logrando resultados más marcados que con ambas drogas por separado.

En una revisión sistemática se encontró que el tratamiento con *Serenoa repens* es más efectivo que placebo y tanto como Finasteride. Sin embargo, a diferencia del Finasteride, no encubre el antígeno prostático, se tolera mejor y no deja tanto residuo postmiccional. La dosis efectiva diaria recomendada es de 320 mg/día, preferentemente con las comidas. El producto se presenta en farmacias en base a comprimidos de 160 mg cada uno.

Pygeum africanum

Conocido como ciruelo africano, se emplea de esta especie la corteza, la cual al igual que con *Serenoa repens,* contiene un complejo lípido-esterólico compuesto principalmente por: n-tetraconasol, n-docosanol (y sus ésteres), fitoesteroles (beta-sitosterol, campestrol), etc.

Su mecanismo de acción es igual al de *S. repens,* actuando por inhibición de la enzima 5-alfa-reductasa, impidiendo el paso de testosterona a dihidro-testosterona. Presenta una acción antiinflamatoria (por inhibición de la enzima 5-lipooxigenasa sobre polimorfonucleares que invaden el tejido prostático) e induce un efecto regenerativo sobre el epitelio prostático, que contribuye a restablecer la función secretora de la glándula. *In vitro* ha demostrado una actividad inhibitoria sobre la enzima aromatasa (activadora de la vía estrogénica masculina).

Estudios recientes comprobaron que el extracto inhibe la proliferación celular inducida por los principales factores de crecimiento tisular prostático (EGF = Epidermic Growth Factor; bFGF = factor de crecimiento básico de fibroblastos y el IGF-1 = Insulin Growth Factor 1). A altas dosis previene los trastornos funcionales de la vejiga, luego de un tiempo prolongado de obstrucción parcial de uretra.
Su indicación es adenoma benigno prostático, prostatitis, tratamiento previo a cirugía prostática, trastornos urinarios postadenomectomía. No presenta efectos adversos (solo ligeras molestias gástricas en un mínimo porcentaje de casos) ni contraindicaciones.
La dosis diaria es de 70-200 mg del extracto, repartido en varias tomas. (prescribir 1 hora antes o 2 horas después de las comidas durante 6 semanas. Ciclo terapéutico repetible cada 6 semanas.) Puede asociarse con *Sabal serrulata* u ortiga.



Pygeum africanum

Urtica dioica

Se emplea la raíz, la cual contiene polisacáridos, una lectina (UDA), un glucósido de sitosterol, lignanos, ceramidas y ácidos grasos (principalmente el ácido 9-Hidroxi-octadecadienoico). Respecto a este último ácido graso, ha demostrado inhibir la actividad de la enzima aromatasa. Por su parte, los compuestos lipofílicos de tipo esteroidal de la raíz demostraron inhibir la actividad de la enzima Na/K ATPasa, de la membrana celular prostática, con lo cual produce una inhibición del crecimiento prostático.



Urtica dioica

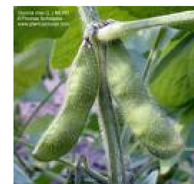
A su vez, la lectina UDA de la raíz inhibe la unión del factor de crecimiento endotelial (EGF) a los receptores prostáticos, con lo cual tendría (junto al anterior ejemplo) un doble mecanismo de inhibición del crecimiento celular en glándula prostática. A ello hay que agregar un efecto antiinflamatorio propio, de una potencia cercana al 50% de la evidenciada por el diclofenac. Existen trabajos clínicos que han demostrado la eficacia de los extractos de ortiga en HBP. La mayoría de los estudios fueron realizados con un extracto seco estandarizado (5:1, en 20% metanol) a dosis de 600-1.200 mg/día. Si se da en infusión, la ESCOP europea recomienda 4-6 g/día de la raíz. En forma de extracto fluido: 1,5-7,5 ml de extracto 1:1 (metanol 40%)

Cucurbita pepo (Cucurbita maxima)
Se trata de las semillas de calabaza, las que son ricas en lípidos (30-40%) de los cuales el ácido linoleico representa la mitad. Además contiene tocoferoles, esteroles y proteínas. Con ellas se prepara un extracto lípido-esterólico que actúa sobre la enzima 5-alfa-reductasa, y además como antiinflamatorio. La Comisión E de Alemania recomienda la ingesta de las semillas trituradas (10 g/día).

Hipoxis rooperi – Epilobium hirsutum
Presentan también compuestos lípido esterólicos, que trabajan de manera similar a *Serenoa repens.* El epilobio se comercializa en Europa y en Uruguay, donde se administra en forma de saquitos de té o en tintura madre (2-3 saquitos/día; 40 gotas, 2-3 veces al día, respectivamente).

Polen
Tendría un buen efecto antiinflamatorio. El polen de centeno sería el más efectivo. Puede suministrarse en forma de cucharadas (2 juntas por la noche).

Fitoestrógenos
En este caso, se trata de compuestos flavonoides (genisteína, daidzeína) presentes fundamentalmente en la soja *(Glycine max)*, los cuales actúan inhibiendo la enzima aromatasa, una de las vías estrogénicas relacionadas con la HBP. El consumo de 140 g de queso tofú, o 35-80 mg de isoflavonas (en productos comerciales) serían adecuados. La lecitina de soja no tendría esta actividad.



Glycine max

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Buenos Aires.
- Bombardelli E, Morazzoni P. (1997). *Serenoa repens.* Monography. *Fitoterapia*. 48(2): 99-113.
- Hitt E. (2003). Saw Palmetto extract effective in treating chronic prostatitis. American Urology Association. 98th Annual Metting. Abstract 103.937. April 26.
- Ishii K.; Usui S.; Sugimura Y.; Yamamoto H.; Yoshikawa K. and Hiran K. (2001). Extract from *Serenoa repens* supresses the invasion activity of human urological cancer cells by inhibiting urokinase-type plasminogen activator. *Biol. Pharm. Bull*. 24 (2): 188-90.
- Keetch D, Catalona W, Smith D.(1994) Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urology* 151(6):1571–1574.
- Levin R., Hass M., Bellamy F., Horan P., Whitbeck K., Chow P., Kung L., Gosling J. (2002). Effect of oral Tadenan treatment on rabbit bladder structure and function after partial outlet obstruction. *J Urol* 167 (5):2253-9.
- OMS (2001).WHO monographs on selected medicinal plants. Cortex Pruni Africanae. Pp. 246-58.
- Raynaud J., Cousse H., Martin P.: Inhibition of type 1 and type 2 5-alpha-reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon. *J Steroid Biochem Mol Biol* 82(2-3):233-9 (2002).
- Ries L, Eisner M, Kosary C, et al. (eds). (2004). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001).
- Teucher T.; Obertreis B.; Ruttkowski T.; Schmitz H. (1996). Cytokinesecretion in whole blood of healthy volunteers after oral ingestion of an *Urtica dioica* leaf extract. *Arzneim. Forsch.* 46: 906-10.
- Thompson I, Pauler D, Goodman P, et al. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤4.0 ng per milliliter. *New England J Med* 350(22):2239–2246.
- Vandierendounck E.; Burkhardt P (1986). Extractum Radicis Urticae bei Fibromyoadenom der Prostata mit Nätch - tlicher Polakisurie. *Ther Schweiz*. 2: 892-895.
- Van Ginkel A. (1999). Monografía: La Ortiga. *Fitomédica.* 19: 70-75.
- Wilt T.; Ishani A.; Rutks I. and MacDonald R. (2000). Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*. 3 (4ª): 459-72
- Yoshimura Y.; Yamaguchi O.; Bellamy F. and Constantinou C. (2003). Effect of *Pygeum africanum* tadenan on micturition and prostate growth of the rat secondary to coadministered treatment and post-treatment with dihydrotestosterone. *Urology*. 61 (2): 474-8.

MENOPAUSIA Y FITROESTRÓGENOS



Introducción

Se conoce con el nombre de **Menopausia** al período fisiológico transicional en la vida de una mujer (entre los 45 y 55 años de edad), coincidente con el cese de la menstruación por un período de 12 meses, acompañado de falta de secreción de estrógenos en ovario y ausencia de ovulación. En tanto, se conoce como **Climaterio** al conjunto de manifestaciones físicas derivadas de la falla ovárica, entre las que destacan *alteraciones en el tono emocional, disminución del deseo sexual, calores o sofocos, etc.* El período que media entre 2 y 8 años previos a la menopausia, se conoce como *premenopausia*, mientras que con el nombre de *postmenopausia* se conoce al período inmediato al cese de la menstruación. Es bueno señalar aquí que existe cierta tendencia en determinados círculos cientificistas a patologizar o medicalizar esta situación, que reiteramos, es totalmente fisiológica.

Síntomatología

La mayoría de los síntomas que se describen en la *menopausia* obedecen a la falta de recursos hormonales por parte de la mujer, los cuales se acompañan por alteraciones en el plano emocional que derivan en la aparición de trastornos neurovegetativos. En todos los casos, se trata de síntomas autolimitados en el tiempo, y solo en la medida que los mismos alteren el normal desenvolvimiento de la mujer, deberán ser tratados. Pero como en todo contexto médico, la prevención sigue siendo el mejor tratamiento, de manera de procurar minimizar al máximo la expresión de estos síntomas característicos que a continuación se describen:

❑ Cefaleas ❑ Insomnio ❑ Ansiedad ❑ Angustia ❑ Disminución del deseo sexual ❑ Sudoración ❑ Tendencia a obesidad ❑ Edemas		❑ Pérdida de la memoria, falta concentración. ❑ Depresión ❑ Palpitaciones ❑ Mareos ❑ Vértigos ❑ Trastornos digestivos ❑ **SOFOCOS**

A estos síntomas, se acompañan cambios a nivel tisular, determinados por aparición de arrugas y manchas en piel, sequedad vaginal, involución de mamas y útero, osteoporosis, incontinencia urinaria y mayor riesgo de infarto cardíaco. Vale la pena señalar que existen condiciones médicas (ya no fisiológicas) que conllevan a la generación anticipada de la menopausia: *ovariectomías, quimioterapia, radioterapia y tratamientos antiestrogénicos*.

Génesis de los Sofocos

Desde el punto de vista sintomatológico, los *sofocos, bochornos o tuforadas de calor*, son el síntoma preponderante y de menor tolerancia por parte de la mujer. En gran parte, los tratamientos médicos para la menopausia se basan en poder mitigar este síntoma. Desde el punto de vista hormonal, el sofoco surge a partir de la transformación del estradiol (producido en ovario) hacia catecolestradiol y luego a noradrenalina (N.A), lo cual acontece en la región límbica y es favorecido por la presencia de endorfinas. La N.A. descarga sobre el centro térmico a nivel hipotalámico, generando liberación de LHRH y CRH (hormonas liberadoras de luteinizante y corticotrofina) induciendo descarga de ACTH en la zona fasciculada de la médula adrenal, y provocando finalmente vasodilataciones abruptas que a la postre representan el mecanismo de aparición del sofoco.

Abordaje

Desde la óptica de la medicina convencional, la idea es poder reemplazar con estrógenos sintéticos la falta de producción hormonal en la mujer. Si bien este tipo de tratamiento trae aparejada una clara mejoría sintomática en la mujer, la misma no es gratuita, observándose en la mayoría de los casos:

- Retención líquida en el organismo.
- Hipertensión arterial.
- Reaparición de sangrado menstrual.
- Mayor riesgo de cáncer de mama.
- Tendencia a várices en las piernas.
- Aumento de peso.

En base a la observación estadística que mostraba la casi ausencia de síntomas menopáusicos en poblaciones femeninas orientales, ello derivó en comprender si existían elementos de la alimentación asociados a ello. Efectivamente, los diferentes estudios determinaron que el consumo de alimentos ricos en soja y sus derivados tenían una alta injerencia. En ese sentido, los **fitoestrógenos** representan un grupo de sustancias de origen vegetal que son estructural o funcionalmente similares a los estrógenos. Aunque conocidos desde hace muchos años, los fitoestrógenos están adquiriendo popularidad en los últimos años debido a varios factores:

El desencanto originado por los resultados del estudio WHI, un amplísimo estudio realizado en los EE.UU sobre más de 160.000 mujeres en el que se evaluaron los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de sustitución en la prevención de las enfermedades post-menopáusicas.

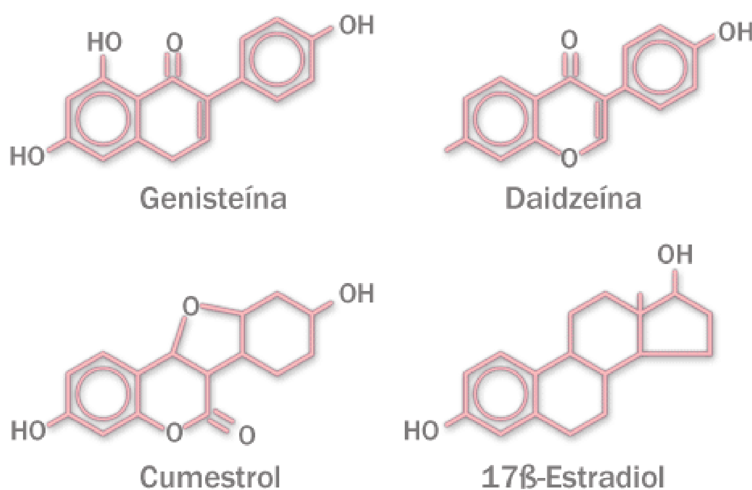
El miedo a los efectos secundarios con la terapia de reemplazo hormonal, en particular con la posibilidad de engordar, de desarrollar vellosidades o incluso cáncer endometrial. Respecto a esto último, los estrógenos producen una proliferación endometrial asociada a sangrados, que usualmente se controlan con la adición de gestágenos. Pese a ello no es infrecuente la presentación de sangrados, más o menos frecuentes según sean secuenciales o contínuos los tratamientos con estrógenos más gestágenos.

Clasificación

Desde un punto de vista fitoquímico, los fitoestrógenos se clasifican en tres grandes grupos (isoflavonas, estilbenos y lignanos). Todos ellos han sido hallados en el reino vegetal como tales o como precursores que son activados a los compuestos activos por la flora intestinal. Los más conocidos y estudiados son las isoflavonas y los cumestanos. Algunos terpenos que se encuentran en el regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) o en la raíz de cimicífuga (*Cimifuga racemosa*) son clasificados por algunos como fitoestrógenos, aunque no cumplen ni estructural ni funcionalmente con todos los requisitos. Generalmente caracterizan por unirse a los receptores estrogénicos, unas proteínas nucleares que, al ser activadas por los estrógenos y fitoestrógenos, desencadenan toda una serie de procesos fisiológicos característicos sobre los órganos diana (vasos, huesos, etc). Los fitoestrógenos son ligandos más débiles que los estrógenos naturalmente producidos por el organismos (p.ej. estradiol) y mucho menos que los sintéticos.

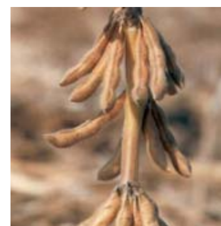
ISOFLAVONAS	ESTILBENOS
Biochanina A Daidzeína Equol Genisteína Gliciteína Naringenina	Pteroestilbeno Resveratrol **LIGNANOS** Enterodiol Enterolactona Matairesinol

Un dato a favor de los fitoestrógenos es su mayor e indudable inocuidad, respecto a la terapia de reemplazo hormonal sintética, lo cual permite su administración aún en dosis elevadas. En ello tiene mucho que ver su alta afinidad con los receptores beta-estrogénicos (ver luego). En mujeres con niveles de estrógenos muy bajos (como es el caso de las mujeres histerectomizadas o postmenopaúsicas) la administración de fitoestrógenos es fisiológicamente relevante y puede inducir cambios clínicos significativos. Asimismo su comportamiento dual (son *proestrógenicos* cuando el organismo requiere de ellos, y se comportan como *antiestrógenos* cuando no) hace que se les considere como verdaderos moduladores selectivos en los receptores estrogénicos.



ISOFLAVONAS DE SOJA (*Glycine max* L.)

La diferencia en el consumo de productos derivados de la soja entre los asiáticos y los occidentales ha sido sugerida como una de las razones por las cuales los primeros experimentan una menor incidencia del cáncer de mama. La acción preventiva de esta leguminosa se atribuye a su elevado contenido en isoflavonas, sustancias naturales que exhiben una actividad estrogénica, actuando como ligandos del receptor estrogénico.
Así, se estima que la ingesta diaria de isoflavonas en los chinos y japoneses es del orden de 40-45 mg/día, mientras que en los países occidentales el consumo es < 1 mg/día. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto en estudios epidemiológicos que la menor incidencia de cáncer de mama está relacionada con la ingesta de isoflavonas (y en menor grado de fenoles como el equol). Estos resultados también son traspolables a los hombres, ya que un estudio prospectivo que analizó la incidencia de cáncer de próstata en 225 pacientes sobre una población de más



de 12.000 sujetos, concluyó que la incidencia de cáncer de próstata era un 70% menor entre los consumidores habituales leche de soja. Al momento no se conocen con exactitud los mecanismos a través de los cuales las isoflavonas previenen el desarrollo de algunos cánceres. Sí en cambio, se conoce que muchos de estos compuestos ejercen múltiples efectos farmacológicos, siendo al mismo tiempo agonistas de algunos receptores, antagonistas de otros, inhibidores de algunas enzimas, inhidores de algunos factores de crecimiento y estimulantes de otros (el Servicio de Investigaciones Agrícolas de los EE.UU lleva catalogadas más de 800 actividades para este tipo de compuestos).
Otro dato relevante desde la farmacocinética indica que las acciones farmacológicas de los productos de metabolización de algunas isoflavonas serían mucho más potentes que la de los propios productos de partida. Los dos compuestos más importantes,sin lugar a dudas son la: **daidzeína** y la **genisteína** han mostrado un cierto numero de propiedades farmacológicas relevantes que podrían resultar en una inhibición del crecimiento tumoral. Algunos de estos efectos son:

Efectos sobre el receptor estrogénico:
Estudios *in vitro* en células MCF-7 (células derivadas del carcinoadenoma de mama, positivas a los receptores estrogénicos) han demostrado que la *genisteína* en concentraciones que pueden alcanzarse fisiológicamente, es un potente inhibidor de las células tumorales y un potente agonista de los receptores estrogénicos. Estudios en ratones han demostrado que la administración de suplementos de soja reduce la incidencia de diversos tipos de tumores, como los inducidos por la radiación o por diversos agentes químicos.
Estudios en mujeres que recibieron durante dos semanas un suplemento de soja equivalente a 45 mg de isoflavonas, han mostrado que la elevación de los niveles plasmáticos de isoflavonas *(daidzeína, genisteína y equol)* resultó paralela a la reducción de los niveles de la Apolipoproteína D (trasporta lípidos en plasma) y de la elevación de la pS2 en los aspirados de fluído de mama.
La Apo-D es considerada como un buen marcador de la actividad estrogénica presente en la mama. Su expresión es inhibida por el *estradiol* en las células del cáncer de mama y sus niveles en plasma son menores en las mujeres bajo terapia hormonal sustitutiva, mientras que aumentan en las mujeres tratadas con tamoxifeno. La pS2 es una proteína cuya función todavía no conocida, producto de la expresión del gen *pS2,* un gen que presenta la peculiaridad de ser activado por los estrógenos (estradiol) y es inhibido por los antiestrógenos (tamoxifeno).

Efectos hipolipemiantes:
La reducción de los niveles de colesterol se sabe, está relacionado con el riesgo de enfermedad coronaria. En ese sentido la Apo-D se halla asociada al transporte de las HDL y forma heterodímeros con otras apoliproteínas. También forma complejos con la lecitina y la colesterol-transferasa por lo que se cree que esta implicada en la esterificación del colesterol y el transporte de sustratos y productos de esta reacción. En 1999, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó la proteína de soja como suplemento eficaz en la reducción de los niveles elevados de LDL-colesterol, sobre la base de un meta-análisis de 38 estudios clínicos.

Efectos antitumorales:
La inhibición de las tirosina-kinasas asociadas a los factores de crecimiento han adquirido en los últimos años una gran importancia como diana para la acción antitumoral, recibiendo el nombre de *tirofostinas* los fármacos que actuan sobre estas enzimas. En ese sentido la *genisteína* ha demostrado ser un inhibidor específico del crecimiento de las células A-431. Por otra parte, existen estudios que han confirmado que la *genisteína* produce una activación de la *caspasa 3*, enzima proteolítica implicadasen la apoptosis o muerte celular programada. Si bien el mecanismo inductor de carcinogénesis por parte de los estrógenos y de algunos de sus metabolitos no está totalmente aclarado, es conocido que los metabolitos oxidados con estructura 4-hidroxi-catecol (tanto de *estrona* como *estradiol)* representan intermediarios electrófilos capaces de unirse covalentemente al DNA para formar aductos con purinas. De esta forma los lugares despurinados en algunos genes críticos pueden ocasionar mutaciones oncogénicas.
La administración por tres meses de un concentrado de proteínas de soja (65-120 mg/día de isoflavonas) demostró reducir significativamente los niveles plasmáticos de dichos metabolitos estrogénicos oxidados. Asimismo, lignanos presentes en la soja demostraron inhibidor la aromatasa, enzima que participa en la síntesis extraovárica de estradiol y estrona a partir de la testosterona, lo cual se vincula, por ej, a menor incidencia de cáncer de próstata en el hombre. La *biochanina-A* tendría en ese sentido un comportamiento similar.

Inhibición de la angiogénesis:
Tanto la *genisteína* como los concentrados de proteínas de soja son capaces de inhibir el crecimiento de células endoteliales obtenidas de venas umbilicales humanas a concentraciones de 25 mmol/L, concentraciones estas capaces de obtener con un consumo regular de derivados de soja. Este efecto sobre el crecimiento de las células endoteliales fue observado tanto en condiciones de quiesciencia como con estimulación bajo heparina. Este hallazgo se vincula con la actividad antitumoral, ya que es sabido que la inhibición de la angiogénesis es un desencadenante de la apoptosis de las células tumorales.

Protección Cardiovascular:
Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que el consumo regular de soja y/o sus derivados reduce de manera significativa el riesgo de enfermedad coronaria. Se ha sugerido un efecto indirecto a partir de la reducción de las lipoproteínas (ya señalado) y efectos directos sobre el sistema vascular, además de acciones antioxidantes, efectos inhibidores sobre la síntesis de factores trombóticos y la estimulación de la producción de óxido nítrico.

Efectos sobre la mineralización ósea:
Varios estudios realizados en animales de laboratorio ovariotectomizados, en base a a suplementos dietarios de soja, o extractos estandarizados en *daidzeína* y *genisteína*, han demostrado que la combinación de actividad física sumado a fitoestrógenos aumenta la densidad mineral ósea en los animales de manera significativa, comparado a los controles.
Los estudios clínicos realizados en mujeres postmenopáusicas también indicarían un efecto beneficioso de los fitoestrógenos sobre el metabolismo óseo. Al respecto, un estudio randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, realizado en 210 mujeres post-menopáusicas demostró una menor resorción ósea en el grupo que consumió soja. A tal fin las mujeres consumieron durante dos años una dieta normal en base a distintos platos preparados con soja o sus derivados, de tal modo que las pacientes pudieran dividirse en dos grupos: uno con baja ingesta de soja (0.083 y 0.999 mg/día de isoflavonas) y otro con alta ingesta (> 1 mg/día de isoflavonas).
A su vez, se midió al final del estudio la densidad mineral ósea en diferentes áreas del cuerpo, la relación diámetro de la muñeca/diámetro de la cadera y varios marcadores de la remodelación o formación de hueso tales como *fosfatasa alcalina* en suero, *colágeno* urinario de tipo I entrecruzado con *N-telopéptido*, así como el marcador de resorción ósea: *piridino* urinario de entrecruzamiento de colágeno. Finalizado el estudio se evidenció que el consumo habitual de derivados de soja en dosis altas de *genisteína* y *daidzeina)* estuvo asociado a una reducción significativa de los marcadores de la resorción ósea y a un pequeño aumento de la densidad ósea espinal. Es importante destacar que las dosis de isoflavonas consumidas en este estudio (aproxidamente unos 5 mg/día) siguen siendo modestas en comparación con las usuales en las mujeres asiáticas (40-45 mg/día), por lo cual los efectos sobre la remodelación ósea no fueron excesivamente grandes.

Dosis Óptima:
La dosis de isoflavonas de soja recomendada para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la prevención de los problemas cardiovasculares y la prevención de la osteoporosis ronda en torno de 61 a 80 mg.

CIMICÍFUGA *(Cimicifuga racemosa* **L. Nutt.**)

La *Cimicífuga racemosa* es originaria del Canadá (este de Ontario) y costa atlántica de Estados Unidos (Massachussetts, Ohio, Indiana y Georgia). Crece silvestre en bosques con suelos ricos en humus y en laderas con poca vegetación, requiriendo por lo general climas templados. Actualmente se encuentra dentro del plan de salvataje o conservación de especies en USA debido a la alta depredación que viene sufriendo en los últimos cinco años. La parte utilizada es el rizoma, el cual entre sus constituyentes químicos destacan:

- Alcaloides quinolizidínicos: *N-metilcitisina* y otros sin identificar aún.
- Glucósidos triterpénicos: *acteína, 12-acetil-acteína, 27-desoxiacteína, 9,19-ciclolanostano, cimifugósido, cimi-racematos A-D, cimicifugina* (15-20%).

Recién en la década del '80 comienza a dilucidarse el mecanismo de acción de esta especie, ya que si bien los resultados eran hasta entonces alentadores, su *modus operandi* aún traslucía algunas dudas. En un primer estudio realizado sobre animales se pudo demostrar que el extracto metanólico elaborado a partir del rizoma de *Cimicifuga racemosa* ejercía un efecto reductor en la concentración de la *hormona luteinizante (LH)* en ratas ovariectomizadas,

observándose a la vez una afinidad por los receptores estrogénicos en el útero aislado de esos animales. Dicha actividad se vio reducida por la hidrólisis enzimática de los compuestos glucósidos presentes. Entre los compuestos con actividad endócrina, los investigadores habían identificado un compuesto (*formononetina)* que demostró ejercer un efecto competitivo con receptores estrogénicos, pero sin modificar los niveles de *hormona luteinizante* en sangre. Sin embargo, estudios cromatográficos surgidos del análisis de 13 ejemplares de *cimicífuga* recolectados en diferentes zonas de Estados Unidos dieron cuenta que ninguno de ellos (extractos metanólicos al 80% de las raíces) contiene *formononetina* ni *ononina (formononetina-7-glucósido)*. Asimismo, la evaluación cromatográfica por HPLC de dos presentaciones comerciales norteamericanas de extracto seco de raíz de *cimicífuga* (Remifemim® y Cimipure®) tampoco evidenciaron la presencia de *formononetina* .



En 1982 se realizó un estudio abierto, multicéntrico que abarcó 704 pacientes en edad menopáusica y con sintomatología clásica, a las cuales se les suministró 40 gotas de un preparado comercial (Remifemin) dos veces al día, con control a las 4, 6 y 8 semanas del tratamiento. Entre las 6 y 8 semanas el 80% de los casos evaluados demostraron mejorías clínicamente significativas (disminución de sofocos, palpitaciones, zumbidos, nerviosismo, insomnio y estados depresivos). Del total evaluado, 204 pacientes habían recibido previamente tratamiento hormonal. De esa cantidad, el 72% experimentó mejorías sintomatológicas con *cimicífuga,* en tanto sólo un 7% experimentó trastornos estomacales como principal efecto adverso.

Resultados similares fueron observados en otros estudios realizados con 86 mujeres con síntomas menopáusicos que rehusaban tomar tratamiento hormonal o donde el mismo estaba contraindicado. También resultaron positivos estudios abiertos y controlados sobre 60 pacientes divididas en 3 grupos: uno con extractos de *cimicífuga;* el segundo con *estrógenos conjugados* y el tercero con *diazepam*. Tanto el extracto de *cimicífuga* como el tratamiento hormonal demostraron estimular el índice citológico de la mucosa vaginal de manera similar. En todos los casos se tomaron en cuenta como parámetros evaluativos de las pruebas clínicas realizadas, el I.M.K (Índice Menopáusico de Kuperman), la I.G.C (Impresión Global Clínica), el Profile Mood State (Perfil de Estado Emotivo) y otros.

Un estudio clínico que abarcó 70 mujeres que previamente estaban bajo tratamiento hormonal inyectable y que reemplazaron el mismo por extractos de *cimicifuga* a razón de 80 mg diarios, demostró en el 82% de los casos, que el extracto herbal constituía una excelente sustitución y el 56% no requirió tratamiento inyectable complementario. En otro estudio clínico randomizado, a doble ciego, la administración del extracto etanólico del rizoma de *cimicífuga* a un grupo de mujeres menopáusicas permitió observar una reducción de síntomas climatéricos, en especial los relacionados con calores y estados depresivos. En efecto, tras 8 semanas de tratamiento se constató una reducción en los niveles de *LH* pero sin constatarse cambios en los de *FSH* ni *prolactina.* Estudios posteriores pudieron determinar que las fracciones responsables provocaban los mismos cambios observados en los estudios previos en ratas ovariectomizadas, encontrándose una competencia con el *17-beta-estradiol* por el receptor estrogénico. El examen citológico reveló las mismas modificaciones que se observan en pacientes tomadoras de estrógenos.

En tanto un ensayo reciente en ratas ovariectomizadas que recibieron estrógenos (un grupo) y extracto estandarizado de *cimicífuga* (otro grupo) evidenció la existencia de un efecto estrogénico de *cimicífuga* únicamente en huesos (particularmente los osteoblastos), sin afectar los receptores de útero y ovario. El efecto estrogénico en huesos demostró reducir los niveles de osteocalcina y la pérdida de masa mineral ósea de manera similar al estrógeno. Otro trabajo *in vitro* empleando cultivos de células de adenocarcinoma humano (MCF-7) demostró que el extracto isopropanólico de *cimicífuga* no produjo estímulo proliferativo de dichas células (medido por incorporación de *timidina* marcada con radioisótopo). Incluso cuando los cultivos fueron expuestos a inducción estrogénica, el extracto continuó inhibiendo la proliferación celular.

A su vez, el extracto demostró un efecto sinergizante con *tamoxifeno* en cuanto al efecto antiproliferativo. De estos estudios se desprende una eventual seguridad en la administración de extracto *isopropanólico de cimicífuga* en pacientes con antecedentes de cáncer mamario hormono-dependiente. Prueba de ello, el extracto estandarizado de *cimicífuga* demostró reducir los sofocos derivados de la terapia con *tamoxifeno* en pacientes premenopáusicas mastectomizadas a lo largo de 1 año de tratamiento, sin demostrar efectos adversos o tóxicos.

Efectos Adversos: Estudios de toxicidad crónica a 6 meses de administración contínua en ratas demostraron efectos tóxicos recién con dosis equivalentes a 90 veces la dosis humana. Recientemente se han comunicado algunos dudosos casos de hepatotoxicidad en pacientes que empleaban cimicífuga durante usos muy prolongados. No obstante, se recomienda no extender el empleo de esta especie más allá de los tres meses contínuos.

Dosis:
En Europa se comercializa el extracto etanólico del rizoma de *cimicífuga* como tratamiento de los fenómenos climatéricos, en especial para atenuar las tuforadas de calor y estados depresivos concomitantes. Dicho producto estandarizado contiene 1 mg de la fracción triterpenoide, calculado como *27-desoxiacteína*. La dosis es de 4-8 mg diarios. En Argentina se comercializan extractos secos en base a 20 mg por cápsula. Como tintura (1:10) en 60% de alcohol, se recomiendan 2-4 ml diarios.

TRÉBOL ROJO *(Trifolium pratensis* L.)

El *trébol del prado* ó *trebol rojo* es una especie de origen europeo, habiendo sido introducida en otras regiones donde posteriormente se naturalizó. En América predomina en zonas templado-frías y húmedas. Crece silvestre en campos, borde de caminos y en suelos profundos. Se emplean las inflorescencias secas. Se recogen preferentemente en verano, en el momento en que las cabezuelas florales comienzan a abrirse, junto con las hojas superiores. En su composición química destaca la presencia de isoflavonas: *biochanina A, daidzeína, formononetina, genisteína, pratensina, trifósido (5-HO-7-metoxi-isoflavona-4-O-β-D-glucopiranósido), calicosina galactósido.*



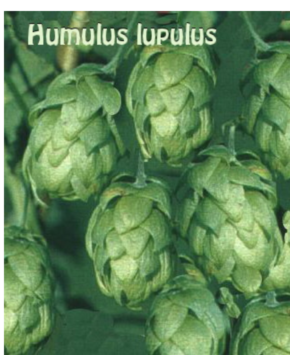
Varios estudios llevados a cabo en animales de pastura alimentados con forrajes de *trébol rojo* demostraron efectos estrogénicas debido al tenor en *isoflavonas* de los mismos. Experimentalmente se pudo constatar que el extracto metanólico de *trébol rojo* muestra una significativa unión de tipo competitiva a los receptores alfa y beta estrogénicos. En cultivos de células endometriales, tanto el extracto de *trébol rojo* como el extracto metanólico de *lúpulo* exhiben acción estrogénica. En el caso del *trébol rojo*, la isoflavona más activa resultó ser la *genisteína*. En ratas ovariectomizadas, la administración de un extracto estandarizado de *trébol rojo* (15% de isoflavonas) en dosis de 250-750 mg/k a lo largo de 21 días de tratamiento demostró producir efectos estrogénicos moderados, de tipo dosis-dependiente, determinados por incremento del peso uterino, cornificación de células vaginales y ramificaciones de los ductos en glándulas mamarias. En cambio, no produjo proliferación del tejido glandular mamario.
Se han realizado varios trabajos clínicos a doble ciego controlados con placebo, con un extracto de isoflavonas de *trébol rojo* (Promensil®) en mujeres post-menopáusicas, con una dosis de 40 mg diarios en todos los casos, a lo largo de 12 semanas de tratamiento. Tomando la escala de Greene para evaluar la magnitud de los sofocos, los grupos con *isoflavonas* no siempre mostraron alivios sintomatológicos significativos respecto a los grupos control, lo cual ha generado algunas dudas respecto a su empleo como terapia de reemplazo hormonal.
Recientemente, en otro estudio clínico similar, a doble ciego controlado con placebo, que abarcó 30 mujeres post-menopáusicas, la administración de 40 mg/día de isoflavonas extraídas del *trébol rojo* administradas a lo largo de 16 semanas, produjo una disminución significativa de los síntomas clásicos como sofocos o bochornos en el 73%. Antes del estudio las pacientes presentaban una frecuencia de 7 sofocos o bochornos diarios, mientras que luego de realizado el estudio la frecuencia se redujo en promedio a 3 diarias. Atento que los sofocos o bochornos son comunes en el 50-66% de pacientes masculinos orquietectomizados y prostatectomizados, se ha postulado el suministro de fitoestrógenos de *trébol rojo* y otras fuentes naturales para dichos casos.

Efectos Adversos - Toxicidad: En dosis normales los extractos de *trébol rojo* son bien tolerados. Estudios farmacocinéticos indican que una sola dosis diaria es adecuada a los fines terapéuticos, en especial cuando se consume durante períodos prolongados. Ingerida por el ganado por ser planta forrajera, suele provocar dermatitis fotosensibilizante, lo cual se conoce como *trifoliosis*. Asimismo se han detectado casos de infertilidad y trastornos del crecimiento en animales de pastoreo, probablemente debido a los componentes estrogénicos, en especial la *formononetina*.

Dosis:
Se puede administrar en forma de ***Infusión*** a razón de 30-50 g/l. Tomar 2 tazas diarias. Como ***Tintura*** (1:10) en 45% de alcohol, la dosis es de 1-2 ml, 3 veces al día.

LÚPULO *(Humulus lupulus* L.)

El *lúpulo* es originario de las zonas templadas septentrionales de Europa, Asia y América, creciendo silvestre en bosques húmedos, setos, malezas, bosques de alisos, sauces o mimbres. La droga está constituida por los conos o estróbilos femeninos, los cuales se recolectan en otoño y seguidamente se desecan bajo la acción del calor seco. Ocasionalmente se someten a la acción de gases de azufre, tratamiento que estabiliza los principios activos, conservándose así su aroma y color.



Los fitoestrógenos del *lúpulo* serían útiles en casos de insuficiencia ovárica hipoestrogénica, sobretodo en los denominados "calores" menopáusicos, aunque no con la intensidad y eficacia de las *isoflavonas* de la *soja*. El efecto estrogénico, de acuerdo a experiencias realizadas en la década del '50, parecía depender del flavonoide prenilado *xantohumol* presente en los conos o inflorescencias femeninas y uno de los constituyentes de la cerveza.
Sin embargo, estudios recientes dan cuenta que el flavonoide *8-prenil-naringenina*, y en menor medida *6,8-diprenilnaringenina* y *8-geranil-naringenina*, son los que presentan la principal actividad estrogénica. La *8-prenil-naringenina* demostró ejercer una fuerte competencia por el recpetor para el *17-beta-estradiol*. Estas sustancias no demostraron tener efectos androgénicos ni progestogénicos en modelos animales. Su presencia en la cerveza es muy pequeña como para tener dicha bebida potencial peligro.
Se pudo observar a través de la administración de extractos de *lúpulo*, una disminución en la síntesis de *estradiol* inducido por la hormona FSH, supuestamente a través de un mecanismo vía AMPc' dependiente. La adición de extracto de *lúpulo* a un cultivo de células pituitarias de ratas ovarectomizadas, no alteró la secreción hormonal de LH. En ratas hembras la administración de extractos de *lúpulo* provocaron aumento de peso ovárico y mayor producción de estrógenos. Asimismo se observó una inhibición en la secreción de *progesterona* y una disminución en la cantidad de óvulos liberados, a la vez que la actividad de la enzima uterina *timidina quinasa* y la *hormona luteinizante* fueron virtualmente suprimidas.
Por otra parte se ha informado sobre una sustancia antiandrogénica (sería similar al *acetato de cipropterona)* la cual sumada a los compuestos fitoestrogénicos han demostrado su utilidad en casos de hiperexcitabilidad sexual masculina y, tópicamente, en acné juvenil. Recientemente se ha informado que el extracto metanólico de *lúpulo* presenta *in vitro* una alta afinidad (de tipo competitiva) con los receptores estrogénicos alfa y beta. En cultivos de células endometriales dicho extracto exhibió propiedades estrogénicas, mediada por una mayor actividad de la enzima *fosfatasa alc*alina y por una actividad reguladora sobre el receptor mRNA de progesterona.

Efectos Adversos – Toxicidad: En líneas generales los extractos de lúpulo son muy bien tolerados, no habiéndose reportado problemas de toxicidad hasta la fecha.

Dosis:
Se puede administrar en forma de ***Infusión*** al 1% ó también 0,5 g por taza. Beber una taza antes de dormir. En forma de ***Extracto seco (5:1)*** se dosifica a razón de 150-300 mg diarios. Como ***Tintura (1:10)*** se administra a razón de 30 gotas, dos veces al día.

ALFALFA *(Medicago sativa* L.)

Nativa de la región mediterránea y de Asia occidental, la *alfalfa* se encuentra distribuida en todo el mundo y naturalizada en Norteamérica . Crece espontánea o escapada de los cultivos, de donde es destinada principalmente como forraje de ganado. La droga está constituida por las sumidades aéreas y semillas germinadas.
El *cumestrol* y las *isoflavonas* (en ese orden) son las fuentes hormonales de la *alfalfa*, observándose en animales rumiantes actividad estrogénica importante. La administración de *cumestrol* a gallinas de corta edad demostró incrementar la maduración de las mismas, pero con disminución en la producción de huevos. Las *isoflavonas* ocupan los receptores para el *17-beta-estradiol*, pero la constante de unión es muy inferior a la de los estrógenos de los mamíferos. El tenor en *isoflavonas* de la *alfalfa* es máximo en primavera y mínimo en el verano, lo cual resulta importante a la hora de la recolección.



En mujeres consumidoras de *alfalfa* se ha observado un aumento en el desarrollo mamario, mayor incorporación de calcio en los huesos, incremento en la producción de leche y un estímulo para la llegada de la menstruación. Un estudio clínico realizado con 30 mujeres portadoras de síntomas neurovegetativos típicos de la menopausia (calores = hot flushes, insomnio, cefaleas, palpitaciones, etc), determinó los beneficios de un extracto elaborado con hojas de *Salvia officinalis* y hojas de *Medicago sativa* administrado por vía oral durante 3 meses de tratamiento. A nivel sanguíneo se pudo observar un incremento en los niveles de respuesta de *prolactina* y TSH hacia la TRH. En tanto los niveles basales de estradiol, hormonas luteinizante y folículo-estimulante, prolactina y titotrofina no evidenciaron cambios. El preparado, se concluye, presenta un efecto antidopaminérgico suave sin efectos adversos de consideración.

Efectos Adversos – Toxicidad: La alfalfa es generalmente muy bien tolerada, tanto en forma de alimento como en extractos.

Dosis

Se puede dar en forma de ***Infusión:*** al 5-10%, administrándose 2 tazas diarias. Como ***Extracto seco*** (**5:1**), se prescriben 1-1,5 g diarios repartidos en 2-3 tomas. Como ***Polvo*** 300-1000 mg/día. Finalmente la forma de ***Tintura*** (**1:10**) se administran 50-100 gotas, 2-3 veces al día.

REGALIZ *(Glycyrrhiza glabra* L.)

El *regaliz* es oriundo de Europa (sudeste y sudoeste) y centro de Asia, incursionando también en el norte de África (países del Mediterráneo). Se emplea medicinalmente las raíz. Los esteroles e isoflavonas presentes en ella demostraron poseer actividad estrogénica *in vitro* a través de una débil afinidad con receptores estrogénicos α y por inducción de *presenelina-2*, un gen estrógeno-inducible. No se emplea medicinalmente para aliviar sintomatología climatérica.

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Ed. Corpus. Santa Fe, Argentina.
- Anónimo (2007). http://www.iqb.es/ginecologia/menopausia/toc.htm. 2007-07-17.
- Baber R.; Templeman C.; Morton T.; Kelly G. and West L. (1999). Aleatory assay with placebo control of a isoflavones supplementation and menopausal symptoms in womans. *Climateric*. 2: 85-92.
- Beuscher N. (1995). *Cimicifuga racemosa* L. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 16: 301-10.
- Borrelli F.; Izzo A. and Ernst E. (2003).Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa. Life Sci*. 73 (10): 1215-29.
- Burdette J.; Liu J.; Lantvit D.; Lim E.; Booth N.; Bhat K. et al. (2002). *Trifolium pratense* exhibits estrogenic effects in vivo in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *J. Nutr*. 132 (1): 27-30.
- Chilibeck P (2004) Exercise and Estrogen or Estrogen Alternatives (Phytoestrogens, Biphosphonates) for Preservation of Bone Mineral in Postmenopausal Women. *Canadian J Applied Physiol* 29 (1):59-75.
- De Leo V.; Lanzetta D.; Cazzavacca R. and Morgante G. (1998). Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Minerva Ginecol*. 50 (5): 207-11.
- Dog T.; Powell K. and Weisman S. (2003). Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. *Menopause*. 10 (4): 299-313.
- Drane H.; Patterson B.; y Saba N. (1980). Oestrogenic activity of soya-bean products. *Food Cosmetol. Toxicol*. 18: 425.
- Fenselau C. and Talalay P. (1973)¿ Is oestrogenic activity present in hops?. *Food Cosmetic. Toxic*. 11: 597-603.
- Freudenstein J. and Bodinet C. (1999). Influence of an isopropanolic aqueous extract of *Cimicifuga racemosa* rhizoma on the proliferation of MCF-7 cells*. 23º International LOF-Symposium on Phyto-oestrogens*. University of Gent, Belgium. 15.
- Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. (2002). Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Res* 62(12): 3448-52.
- Husband A. (2002). Phytoestrogens and menopause. Published evidence supports a role for phytoestrogens in menopause. *British Med. J*. 324 (7328): 52.

- Hwang J.; Hodis H. and Sevanian A. (2001). Soy and alfalfa phytoestrogens extracts become potent low density lipoprotein antioxidants in the presence of acerola cherry extract. *J. Agric. Food Chem*. 49 (2): 753-8.
- Jarry H.; Metten M.; Spengler B.; Christoffel V. and Wuttke W. (2003). In vitro effects of the *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055. *Maturitas*. 44 (1): S31-8.
- Jeri A.; De Romaña P. (2000). El efecto de las isoflavonas fitoestrogénicas en el alivio de los bochornos en mujeres post-menopáusicas. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-173. 27-30 de setiembre. Lima, Perú.
- Kelly R. *et al*. (1979). Formononetin content of Grasslands Pawera red clover and its oestrogenic activity to sheep. *New Zealand J. Exp. Agric*. 7: 131-4.
- Kennelly E., Baggett S, Nuntanakorn P, Ososki A., Mori S., Duke J, Coleton M, Kronenberg F. (2002). Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. *Phytomedicine* 9(5):461-7.
- Kim M, Chung C, Yu V, Nam J, Lee H, Huh K and Lim S (2002). Relationships of urinary phyto-oestrogen to BMD in postmenopausal women. *Clinical Endocrinol* 56: 321–328.
- Kritz-Silverstein D and Goodman-Gruen D (2002). Usual dietary isoflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women. *J Women's Health & Gender Based Medicine* 11 (1): 69-80.
- Kumai A. and Okamoto R. (1984). Extraction of the hormonal substance from hope. *Toxicol. Lett*. 21 (2): 203-7.
- Liu J.; Burdette J.; Xu H.; Gu C.; Van Breemen R.; Bhat K.; Booth N.; Constantinou A.; Pezzuto J.; Fong H.; Farnsworth N. and Bolton J.: Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms (2001). *J. Agric. Food Chem*. 49 (5): 2472-9.
- Moyad M. (2002). Complementary/Alternative therapies for reducing hot flashes in prostate cancer patients. *Urology*. 59 (Suppl. 4): 20-33.
- Okamoto R. and Kumai A. (1992). Antigonadotropic activity of hop extract. *Acta Endocrin. Copenhage*. 127 (4): 371-7.
- Quattrucci E. (1987). Hormones in food: occurence and hazards. In*: Toxicological aspects of food.* Elsevier, London. Pp. 104.
- Yilmazer M.; Stevens J.; Deinzer M. and Buhler D. (2001). *In vitro* biotransformation of xanthohumol, a flavonoid from hops *(Humulus lupulus)* by rat liver microsomes. *Drug Metabol. Dispos*. 29 (3): 223-31.
- Zheng W, Dai Q, Custer L, Shu X, Wen W, Jin F y Franke A (1999). Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent* 8: 35-40.

SINDROME PREMENSTRUAL



Definición

El *sindrome premenstrual* o *tensión premenstrual* caracteriza por la aparición cíclica, de uno o más síntomas físicos y psíquicos, inmediatamente antes de la llegada de la menstruación (coincidente en muchos casos con el primer día de la ovulación). La intensidad de los dolores puede afectar las tareas diarias: trabajo, relaciones sociales, así como la actividad sexual.
Son patognomónicos los cambios en el humor y el comportamiento en el período de tiempo que precede a la menstruación (comienza de 7 a 10 días antes de la regla, se intensifica de 2 a 3 antes y disminuye en las horas previas o durante el primer día) seguido por un período de alivio en la fase posterior a la regla.

Epidemiología

Según estudios epidemiológicos, 3 de cada 10 mujeres presentan el síndrome premenstrual (SPM). No obstante, cerca del 80% de las mujeres en edad reproductiva experimentan cambios físicos y del comportamiento en ese período, los cuales son considerados normales, sin que en todos los casos estos produzcan incapacidad o malestar. Mayormente afecta a mujeres comprendidas entre los 20 y 45 años de edad. Puede acontecer tras un embarazo, una intervención ginecológica o con el uso píldoras anticonceptivas. Solo entre el 2 y el 10% de los casos, los síntomas son lo suficientemente severos como para perjudicar a la mujer en su trabajo cotidiano, en su estilo de vida o en las relaciones interpersonales.

Sintomatología

Se han estimado en casi un centenar y medio los síntomas vinculados al SPM. En algunos casos, las molestias impiden a la mujer continuar con sus actividades laborales cotidianas. Los síntomas más comunes son:

Síntomas afectivos: La labilidad emocional es un síntoma que generalmente nunca falta, y que puede tener distintos gradientes o matices. Son característicos los estados de ansiedad, ataques de cólera o irritabilidad, apatía, crisis de llanto, pérdida de la autoestima.
Síntomas dolorosos: cefalea, calambres o parestesias en las piernas, mastalgias y dolores musculoesqueléticos.
Síntomas neurovegetativos: náuseas, palpitaciones, gastritis, sofocos o acaloramiento.
Síntomas cognitivos: pérdida de la concentración, indecisión, paranoias, hipersensibilidad, ideación destructiva (ideas para autolesionarse).
Síntomas conductuales: disminución de la motivación, disminución del control de los impulsos, aislamiento social, menor eficacia en el trabajo.
Otros: Tendencia a incrementar el peso, edemas, pesadez, oliguria, pelo seco o graso, cutis acneico, pequeños hematomas en la piel de los brazos y piernas, insomnio, hipersomnia (somnolencia), anorexia, apetito, fatiga, letargia. En caso de antecedentes de alergias, las mismas pueden exacerbarse durante este tiempo.

Etiopatogenia

Este trastorno no obedecería a una sola causa, por lo que se barajan distintas hipótesis, basadas en los cambios hormonales acontecidos durante el ciclo menstrual, Los más relevantes son:

- Deficiencia de progesterona.
- Exceso de estrógenos.
- Interacciones entre hormonas ováricas y ciertos neurotrasmisores (serotonina, GABA). Los déficits en la secreción de *serotonina* tienen directa incidencia en el humor de la persona afectada. Esta alteración del humor lleva a cuadros de tristeza y labilidad emocional que pueden emparentarse o confundirse con un sindrome depresivo. Las funciones de la serotonina son múltiples: *control del apetito, el sueño, la memoria y el aprendizaje, la regulación de la temperatura corporal, el humor, el comportamiento (incluyendo la esfera sexual), la función cardiovascular, las contracciones musculares, la regulación endócrina y la depresión.*
- Alteraciones en la producción de otras hormonas (testosterona, prolactina, aldosterona).
- Modificaciones en los niveles de glucosa y prostaglandinas circulantes (normalmente en la ovulación aumentan y durante la menstruación descienden).
- Déficits en la producción de endorfinas, los cuales son péptidos naturales del cerebro con un efecto en el analgésico y muy ligados a las sensaciones de bienestar que experimentan las personas.
- Los niveles en sangre de *triptofano* (aminoácido precursor de la sintetis de serotonina) parecen correlacionarse positivamente con los niveles de estrógenos del ciclo. Se ha visto experimentalmente que crean síntomas similares a los de éste sindrome. Precisamente durante la fase lútea que sigue a la ovulación, los niveles de serotonina se hallaron más bajos en mujeres que padecen este sindrome.
- Déficit de vitamina B6, calcio y magnesio.
- Herencia.
- Estrés y demás factores emocionales (vinculado a la psiconeuroinmuno-endocrinología).

Factores incidenciales o desencadenantes

Las numerosas observaciones clínicas de los pacientes que presentan este sindrome, ha permitido conjeturar que los siguientes factores pueden jugar un rol muy importante en la aparición del sindrome premenstrual:

- Incremento en el número de partos: La multiparidad es un factor incidencial comprobado.
- Toma de anticonceptivos: La supresión en la toma de anticonceptivos orales es frecuente que produzca molestias cuando se aproxima la llegada del período.
- Antecedentes de cirugía ginecológica: Por ejemplo los casos de ligadura de trompas.
- Estrés nervioso: Genera mayor irritabilidad e intolerancia, incrementando las sensaciones algésicas.
- Sedentarismo: Estadísticamente se ha visto que la falta de ejercicio puede favorecer la aparición del SPM.
- Otros: Antecedente de preeclampsia grave (crisis de hipertensión grave en el embarazo).

Diágnóstico

El diagnóstico se basa en cotejar la florida sintomatología que presenta la paciente y vincularla a la aparición o llegada del ciclo menstrual, junto a las alteraciones hormonales que pueden surgir a partir de los estudios en sangre y orina. Se deberá tener en cuenta que los síntomas han de aparecer cíclicamente en la segunda fase del ciclo ovárico (fase lútea) y deben confirmarse mediante un registro calendario que haga la propia paciente.

Tratamiento

El tratamiento se basará fundamentalmente en controlar dos aspectos esenciales: los niveles hormonales alterados, y los síntomas más importantes. En base a esto último se prescribirán diuréticos, ansiolíticos, antiinflamatorios, digestivos, antidepresivos, energizantes, antimigrañosos, etc.

La conveniencia en la toma de hormonas orales, estará sujeta al médico tratante. No obstante, conviene colocar en la balanza el costo beneficio de estos tratamientos, merced a los varios efectos colaterales que presentan. La corrección en los niveles alterados de progesterona suele ser una de las dianas del tatamiento. Debe recordarse que la progesterona es sintetizada en los ovarios, principalmente en la segunda fase del ciclo menstrual, una vez que la mujer ha ovulado. En base a ello se puede prescribir *progesterona* por vía intravaginal ó por vía oral, del día 12 al día 25 del ciclo. El suministro de ***vitamina B6*** ó *piridoxina* suele ser uno de los productos más recetados, ya que ha demostrado su eficacia a la hora de combatir las dolencias mamarias, mejorando incluso la labilidad emocional. Se administra a razón de 100 mg/día durante todo el mes.
Otra vitamina que demostró su utilidad sintomatológica es la ***vitamina E*** (mejora el sueño, estado de ánimo y las jaquecas). Los suplementos en base a ***calcio*** (1500 mg/día o la toma de 4 vasos de leche) y ***magnesio*** pueden contribuir también. Respecto a la alimentación, se obtienen cambios favorables con una dieta sana, promoviendo la ingesta de grasas poliinsaturadas, aceites Omega, lácteos, verduras y frutas. Se evitarán los condimentos fuertes, el alcohol, tabaco, se limitará la ingesta de carbohidratos refinados y se proveerán proteínas en cantidades suficientes. La actividad física es otro elemento a tener en cuenta.

ACEITE DE ONAGRA *(Oenothera biennis* L.)

La *onagra* o *prímula* es oriunda de Norteamérica, siendo posteriormente introducida en Europa. Se cultiva principalmente en China. Se emplean las semillas, de las cuales se obtiene por expresión en frío el *aceite de onagra.* En su composición química intervienen: los ácidos grasos esenciales: *linoleico* (65-80%), *gamma-linolénico* (2-16%), *ácido palmítico* (7-10%), *ácido esteárico* (1,5-3,5%) y *ácido oleico* (6-11%). También presenta compuestos insaponificables como el *-sitosterol* (mayoritario) y *citrostadienol.*



El ***ácido gamma-linolénico*** se forma a partir del *ácido linoleico* por acción de la enzima *-6-desaturasa.* Sin embargo existen determinadas condiciones que ofician como agentes bloqueantes de este pasaje: *exceso de grasas saturadas en la dieta, alcohol, envejecimiento, insuficiencia hepática, desnutrición, radiaciones, cáncer, déficit de zinc, estrés, nicotina, corticoterapia, diabetes, enfermedades virales, eczema atópico, SIDA, radiaciones,* etc. La ventaja de proporcionar *aceite de onagra* radica en el aporte directo de *ácido-gamma-linolénico,* salteando la activación enzimática del precursor *ácido linoleico* y evitando, a la vez, la acción deletérea de los agentes bloqueantes. El *ácido gamma-linolénico* se encuentra en muy pocas especies como ser en los *aceites de onagra* (2-16%), *Borago officinalis = borraja* (21%) y *Ribes nigrum = grosellero negro*. Últimamente se ha preconizado el empleo de la especie mexicana *Salvia hyspanica,* como otra fuente de *ácido gammalinolénico*.
Por su parte la PGE1 presenta varios efectos beneficiosos: *vasodilatación arterial, antiagregantes, antitrombóticas, hipocolesterolemiantes, antiinflamatorias, activadoras de los linfocitos T, inhibidoras de la fosfolipasa A2* (necesaria para la movilización del *ácido araquidónico* a partir de los depósitos de fosfolípidos de las membranas) e *inhibidoras de la proliferación celular*
El *ácido gamma-linolénico* presenta una buena absorción cutánea por lo que se suele emplear en dermatología y cosmética. El examen serológico de las pacientes con SPM arroja por lo general una baja concentración de *ácido gamma-linolénico* en contraste con altos niveles de *ácido linoleico.* Esta baja concentración del primero conduce a un exceso en la formación de *prolactina,* la cual genera a nivel mamario una serie de molestias típicas de este sindrome. El aporte de *ácido gamma-linolénico* en estos casos arroja un 61% de mejorías sintomatológicas (la mayoría relacionada con la congestión mamaria y los edemas), un 24% de alivio parcial y un 15% de resultados nulos, en promedio, según diferentes estudios randomizados a doble ciego.

Dosis: Existen en el mercado varios productos conteniendo *aceite de onagra* en cápsulas (con una valoración en *ácido gamma-linolénico* del 8 %) los cuales están categorizados como suplementos dietarios. Suelen presentarse en forma de cápsulas con 500 y 1.000 mg cada una (40 mg a 80 mg de *ácido gamma-linolénico,* respectivamente). En Alemania se ha aprobado también para el tratamiento de eczemas atópicos . Puede tomarse solo, con leche o junto a las comidas. Se recomienda 2-4 g diarios, debiéndose dar durante la segunda quincena del ciclo menstrual.

AGNOCASTO *(Vitex agnus-castus* l.)

De esta planta de origen europeo (conocida también con el nombre de *sauzgatillo)* se emplean la sumidad florida y el fruto. Los principales principios activos que contiene son flavonoides (casticina), iridoides (aucubósido, agnósido), glucósidos (vitexina), sesquiterpenos (castina), taninos, alcaloides y aceite esencial. Como se ha señalado, tanto la hiperprolactinemia como los defectos en la fase lútea son los causales principales del sindrome premenstrual y la mastalgia cíclica.



Un estudio realizado en Alemania a doble-ciego que involucró a 175 mujeres a lo largo de 3 períodos menstruales, determinó que los extractos de *sauzgatillo* en dosis de 3,5-4,2 mg diarios demostraron ser superiores en cuanto al alivio sintomatológico (retención de líquido, tensión mamaria, cefalea, constipación, depresión, etc) que la administración de 200 mg/día de *vitamina B6*. La efectividad fue del 77,1% para el *sauzgatillo* contra el 60,6% de la *vitamina B6*.

Otros cuatro estudios similares a doble ciego versus placebo efectuados sobre casi 2000 pacientes, demostró la superioridad ($p<0.001$) del extracto de *agnocasto Ze 440* a razón de una tableta diaria durante 3 ciclos consecutivos, en el control de los síntomas premenstruales medidos a través del cuestionario de distrés menstrual de Moss (MMDQ) o por medio del test DACH correspondiente a los síntomas *depresión, ansiedad, sed* e *hiperhidratación*. En líneas generales la tolerancia fue considerada muy buena en los cuatro estudios.

Del análisis de varios ensayos clínicos y de estudios *in vitro* realizados con extractos de agnocasto, se pudo determinar que diterpenos con actividad dopaminérgica (clerodadienoles) serían los principales componentes responsables en esta especie del alivio sintomatológico observado en el sindrome premenstrual. Un reciente ensayo clínico a simple ciego efectuado a lo largo de dos meses de tratamiento sobre 41 pacientes con sindrome premenstrual, determinó que tanto *fluoxetina* como extractos de *agnocasto* resultaron efectivos en el control de síntomas del SPM, observándose que fluoxetina resultó superior en el control de síntomas de índole psicológico, mientras *agnocasto* resultó superior en el alivio de síntomas físicos.

Por lo general el empleo de esta especie es bien tolerado, existiendo muy pocos cuadros alérgicos que ceden rápidamente ante la suspensión del tratamiento. Durante el primer mes de empleo puede ocurrir un acortamiento del ciclo menstrual, el cual se suele estabilizar en el mes siguiente. Durante el empleo de *sauzgatillo* se puede evidenciar un aumento del flujo menstrual y cefaleas, los cuales se presume serían responsabilidad de la *viticina.*

Dosis:

Entre las formas galénicas recomendadas para esta especie cuentan la ***Infusión***: a razón de una cucharada sopera por taza, infundiendo 15 minutos; y administrando entre 2-4 tazas diarias. En forma de ***Extracto seco*** **(10:1)** donde 1 g equivale a 10 g de planta seca, se administran 100-300 mg diarios, tratando de no sobrepasar los 2 g diarios. La estandarización del *agnocasto* se centra generalmente en la validación de un 0,6% de *agnósidos*. Finalmente la ***Tintura* (1:5)** (g/ml) en 50-70% de alcohol (v/v). La dosis es de 0,15-0,20 ml.

GROSELLERO NEGRO *(Ribes nigrum* L.):

Otra fuente importante de *ácido gamma-linolénico,* de la cual se emplean las hojas. Según ESCOP se aconsejan 20-50 g/litro de las hojas, dosificando a razón de 250-500 ml diarios, repartidos en 2-3 tomas. En forma de extracto seco (10:1), a razón de 40-60 gotas, 3 veces al día. En tintura (1:10), en base a 40-60 gotas, 3 veces al día.

BORRAJA *(Borago officinalis* L.)

Se emplea el aceite esencial de las semillas, ricas en ácido gamma-linolénico. Si bien se han señalado alcaloides pirrolizidínicos en esta especie, los mismos no estarían en el aceite. La planta no se comercializa en el país, aunque sí en Brasil, EE.UU y Europa. Se expenden cápsulas de 75 mg cada una, a razón de 2-4 cápsulas al día, tras las comidas principales.

MATRICARIA *(Tanacetum parthenium* L. Schultz-Bip.).

Esta planta suele resultar útil en el control sintomatológico de las cefaleas. La droga está constituida por las partes aéreas (principalmente hojas). Es en las hojas donde se ha detectado la presencia de *partenólidos*, sustancias que demostraron su eficacia en el control del dolor. Por ejemplo evidenciaron inhibir la liberación de ácido araquidónico, y a nivel plaquetario demostraron inhibir la liberación de serotonina. Otro compuesto conocido como *santina* demostró inhibir la ciclooxigenasa y la 5-lipooxigenasa. La dosis diaria de partenólidos se ha valorado en 0,2-0,6 mg, debiéndose prescribir durante varios meses (4-6) para observar las mejorrías en los dolores de cabeza.

COLA DE CABALLO *(Equisetum sp.)*

Se emplean los estróbilos secos. Presenta gran poder remineralizante y acción diurética. Un estudio realizado en Colombia demostró la eficacia de una combinación de cola de caballo y estigmas de maíz, en forma de infusión en casos de edemas en SPM. En forma de *infusión* se recomiendan 6 g de droga diarios.

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Santa Fe, Argentina.
- Atmaca M.; Kumru S. and Tezcan E.: (2003). Fluoxetine vs. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum. Psychopharmacol*. 18 (3): 191-5.
- Brush M. (1982). Efamol in the treatment of the premenstrual syndrome. Clinical Use For Essential Fatty Acids. Horrobin DF (Ed.). Buffalo, N. York. Eden Press. Pp. 155.
- Horrobin D. (1990). Gammalinolenic acid: an intermediate in essential fatty acid metabolism with potencial as anethical pharmaceutical and as a food. *Rev. Contemp. Pharmacother.* (1): 1- 45.
- Lauritzen C. *et al*. (1997). Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus.* Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*. 4 (3): 183-9.
- Liu J.; Burdette J.; Xu H.; Gu C. *et al*. (2001). Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J. Agric. Food Chem*. 49 (5): 2472-9.
- Loch E.; Selle H. and Boblitz N. (2000). Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J. Womens Health Gend. Based Med*. 9 (3): 315-20.
- Meier B.; Berger D.; Hoberg E.; Sticher O. and Schaffner W. (2000). Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts *in vitro*. *Phytomedicine*. 7 (5): 373-81.
- Milewicz A.; Gejdel E.; Sworen H. *et al*. (1993). *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforsch*. 43 (7): 752-6.
- Pye J. *et al*. (1985). Clinical experience of a drug treatment for mastalgia. *Lancet*. II. Pp. 373-7.
- Tránsito López Luengo M. (2004). Sindrome Premenstrual. *OFFARM*. 25 (11): 92-95.
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. (2003). *Fitoterapia – Vademécum de Prescripción*. 4ta. Ed. Masson Edit. España.

FISIOPATOLOGÍA Y ABORDAJE DE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS ARTICULARES



ARTROSIS

Una de las patologías más frecuentes que acuden a la consulta diaria es sin lugar a dudas la artrosis. Procesos dolorosos en manos, rodillas o columna suelen ser moneda corriente dentro de la sintomatología que esta patología provoca a nivel osteoarticular. Cuando las articulaciones afectadas son más de tres, hablamos entonces de *artrosis generalizada.*

> ***Artrosis:* Se define así al proceso degenerativo de curso crónico e irreversible que sufre una determinada articulación o conjunto de articulaciones.**

Debe diferenciarse de ***artritis,*** palabra indicativa de inflamación del hueso y de sus estructuras adyacentes (cápsula articular, líquido sinovial, ligamentos, tendones, etc). La *artritis* sugiere por lo general que el proceso es agudo o de reciente comienzo, reversible (salvo aquellos casos donde intervienen factores inmunológicos, como ser la artritis reumatoidea) y que el síntoma preponderante que es el *dolor* presenta picos horarios en donde puede ser más intenso.

Factores Etiológicos

- ✓ Por lo general, todos los autores coinciden en que no existiría una causa única que inicie la enfermedad, sino que habría una combinación de factores co-responsables para el desarrollo de la misma. Sin embargo existe un pequeño grupo de casos de *artrosis idiopática,* sin un factor causal reconocible.

- ✓ El factor hereditario es predisponente pero no determinante, como ocurre con la diabetes. Respecto a este punto, el *paciente diabético* y el *obeso* presentan una mayor incidencia de enfermedad que el resto de los sujetos.

- ✓ Entre las enfermedades endócrinas, el *hipotiroidismo* y la *acromegalia* son las que mayor incidencia tienen. La acromegalia se origina en una secreción excesiva de la hormona de crecimiento antes de finalizar el proceso de osificación general, lo cual perjudica la formación normal del cartílago.

- ✓ La *menopausia* suele ser señalada como un factor predisponente, en donde comienzan a evidenciarse déficits en la mineralización ósea debida a la falta de producción estrogénica que acontece en ese período de la vida.

- ✓ El tipo de actividad laboral puede incidir en el desarrollo de esta enfermedad, en especial los que trabajan en frigoríficos, obreros de la construcción, transportistas, peones de mudanzas, etc.

- ✓ Los traumatismos fuertes o reiterados suelen ser otros de los factores predisponentes, siendo asiento o punto de inicio de algunos procesos artrósicos.

- ✓ Por último, las condiciones climáticas (frío, humedad) y el estrés suelen ser también condicinantes.

Datos Epidemiológicos

La artrosis afecta al 80% de las personas de 70 años o más de edad y al 60% de las personas de más de 50 años, con preponderancia en el sexo femenino.

De las mujeres afectadas, la inmensa mayoría refiere haber comenzado sus síntomas a partir de la menopausia.

También afecta al 1% de la población de hasta 20 años de edad, lo cual significa que se trata de una patología que no respeta edades.

Sólo el 30-40% de las personas diagnosticadas como artrósicas a través de estudios radiológicos manifiesta dolor.

Cuando existen antecedentes familiares, la posibilidad de padecer artrosis se duplica respecto a otros grupos.

Quienes han desarrollado artrosis en una determinada articulación como punto de inicio de enfermedad (*artrosis primaria),* tienen mucha más probabilidad de sufrir artrosis en otra parte del cuerpo *(artrosis secundaria).*

La artrosis puede aparecer durante el transcurso de otras enfermedades, tales como la *depresión, osteoporosis* o la *enfermedad tiroidea.*

Fisiopatología de la Inflamación

El proceso inflamatorio surge como la expresión de las alteraciones originadas en respuesta a una lesión o agresión tisular, cuyo agente causal puede ser de tipo químico, físico, traumático, microbiano, etc. Los primeros signos en aparecer son consecuencia de las alteraciones locales:

Vasodilatación.

Aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de líquido.

Aumento de la receptividad hística por los leucocitos.

Conglomeración de células y mediadores de la inflamación en ese sitio.

Este conjunto de fenómenos es responsable de la tétrada característica, ya señalada por Galerno en el siglo I d.C: *eritema, edema, calor y dolor.*

Las células involucradas en la reacción inflamatoria **aguda** son principalmente los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. La liberación de mediadores químicos al sitio de la lesión favorece la producción y el sostén del proceso inflamatorio agudo.
Entre los mediadores más importantes tenemos:

histamina y serotonina: Son los primeros mediadores en aparecer: lo hacen a los 60-90 minutos.

radicales libres

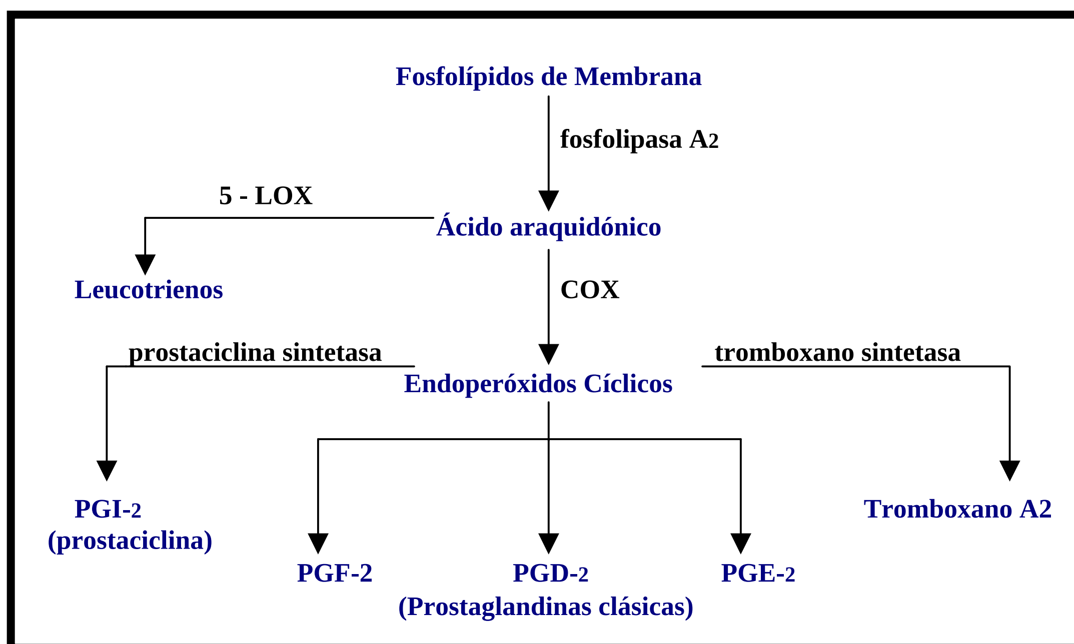
quininas (bradiquininas): Aparecen a los 90-120 minutos.

citoquinas (interleuquinas)

eicosanoides (derivados del ácido araquidónico). Las prostaglandinas PGE1, PGE2 y PGI2 aparecen entre las 2,5 y 6 horas.

neuropéptidos (sustancia P)

La inflamación **crónica** caracteriza por la presencia de marcados procesos proliferativos celulares, aunque se discute el papel que cumplirían aquí los diferentes mediadores químicos. Por ejemplo, existen evidencias de la actividad inductora de resorción ósea de la PGE2 en casos de *artritis reumatoidea,* o la aparición de leucotrienos B4 en el curso de la respuesta inflamatoria crónica. La actividad analgésica y antiinflamatoria se encontrará ligada fundamentalmente a bloquear o innhibir la producción de *eicosanoides*, una serie de *ácidos grasos poliinsaturados* derivados del *ácido araquidónico.*
Las ***prostaglandinas*** (PG) son los elementos más importantes de este grupo, las cuales en algunas ocasiones pueden actuar como pirógenos (PGE2 y PGF2). De ahí que la acción antipirética de ciertas drogas analgésicas- antifebriles logran disminuir los niveles de PG y con ello la inflamación y el dolor. El *ácido araquidónico* se encuentra almacenado en los fosfolípidos de membrana, y a través de la acción de la *fosfolipasa A2* logra su movilización (ver cuadro).



A continuación tienen lugar algunas alternativas de metabolización del ácido araquidónico según la enzima que lo catalice. Si actúa la *ciclooxigenasa (COX)* se transformará en *prostanoides* tales como las *prostaglandinas clásicas: PGE2, PGD2, PGF2*, etc, o también puede generar *tromboxano* y *prostaciclina*. Si actúa la *lipooxigenasa* dará lugar a la formación de *leucotrienos.*

Eicosanoide	Enzima	Actividad
Prostaglandinas clásicas PGE2, PGD2 y PGF2	Ciclooxigenasa	permeabilidad vascular, edema, vasodilatación.
Tromboxano A2	Ciclooxigenasa	Agregación plaquetaria y vasoconstricción
Prostaciclina PGI2	Ciclooxigenasa	(-) agregación plaquetaria y (+) vasodilatación
Leucotrienos LTB4 – LTC4	Lipooxigenasa	perm. vascular y promue - ven quimiotaxis leucocítica

Acción de los eicosanoides en la reacción antiinflamatoria

La inhibición de la enzima *ciclooxigenasa* es uno de los mecanismos de acción de algunos de los antiinflamatorios no esteroides clásicos (AINE), la cual a su vez presenta tres isoformas enzimáticas:

COX1: Se encuentra en la mayoría de los tejidos (por ello le denominan constitucional), estando relacionada con la regulación de los procesos fisiológicos de la mucosa gástrica, el endotelio vascular y la función renal. La mayor parte de efectos adversos producidos por antiinflamatorios de síntesis (15-30% de los pacientes tratados) se da por esta vía al alterar dichos mecanismos.
COX2: Indetectable en la mayoría de los tejidos. Es inducida por células migratorias, citoquinas y otros estímulos en varios tejidos a partir de una inflamación, siendo responsable de los prostanoides implicados en las respuestas inflamatorias sin afectar la síntesis de PG en mucosa gástrica.
COX3: Sólo detectable a nivel cerebral, y sobre la que parecería actuar débilmente el *paracetamol.*

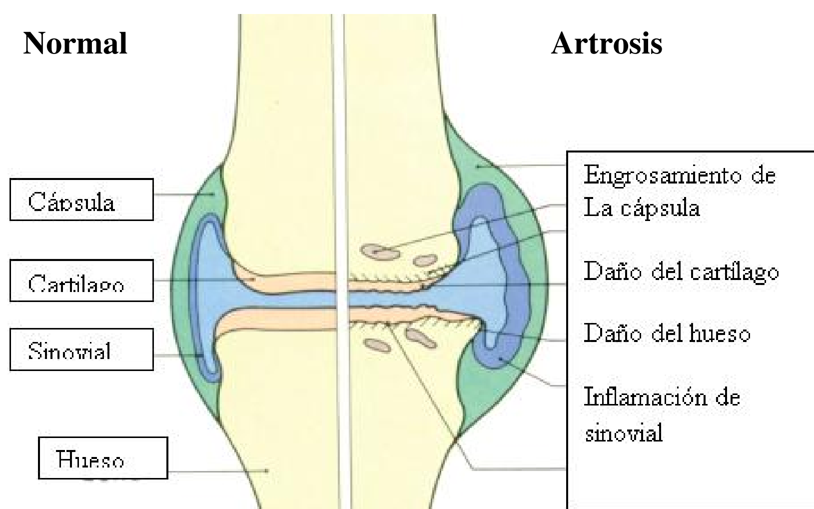
La mayoría de los AINE sintéticos actúan por ambas vías (COX1 y COX2), lo cual si bien producen inhibición de PG, también las inhiben en la mucosa gástrica, de ahí la irritación que generan a ese nivel. La actividad inhibitoria sobre la COX puede ser de tres tipos:

a) Irreversible: Es lo que sucede con la *aspirina*, cuyo efecto persiste aún luego de haberse eliminado del organismo.

b) Competitiva reversible: La droga se une a la enzima, la inactiva, y así compite con el *ácido araquidónico*, sustrato natural que finalmente desplaza al fármaco. Así actúa por ejemplo el *piroxicam* y los derivados del *ácido propiónico*.

c) Inhibición no competitiva reversible: Se trata de drogas que actúan reduciendo los hidroxiperóxidos generados por los leucocitos, teniendo un importante papel en la actividad de la COX al actuar como retroalimentadores positivos de la enzima. Así actúan el *paracetamol, fenilbutazona* y *sulindac,* por ejemplo.

En procesos crónicos como la ***artritis reumatoidea,*** el empleo de inhibidores potentes de la COX como la *indometacina* puede incrementar el daño tisular a largo plazo. Los AINE no tienen mayor actividad sobre factores de daño tisular (liberación de enzimas lisosomales o producción de radicales libres). Por el contrario, la PGE2 y PGI2 tendrían efectos moduladores sobre dichos factores.
En los últimos años se ha popularizado el empleo de inhibidores selectivos de la COX2 como es el caso del *celicoxib* (anteriormente se creía que el *meloxicam* actuaba por esta vía, lo cual demostró ser incorrecto). Sin embargo, el retiro del mercado del *rofecoxib* (trajo aparejados problemas cardiovasculares importantes) ha sembrado muchos dudas sobre la inocuidad del resto de la familia. Atendiendo a esta necesidad, la investigación con fitofármacos ha avanzado mucho en esta última década, conociéndose en gran parte el *modus operandi* de varios principios activos derivados de plantas europeas, africanas y americanas.



En cuanto al síntoma **dolor**, en los estadíos iniciales suele obedecer a la inflamación de las estructuras periarticulares (cápsulas, tendones, bolsas, vainas, etc) y a brotes inflamatorios sinoviales inducidos por diversos factores, tales como depósito o precipitación de cristales, microtraumatismos, detritos cartilaginosos que laceran la sinovial, etc. Vale aclarar que en ningún caso el dolor procede del propio cartílago, al estar este exento de terminaciones nerviosas.
Cuando el proceso suele estar más avanzado (cronicidad), un elemento algésico relevante suele ser la congestión venosa producida en el hueso subcondral, a lo que se suman deformaciones, subluxaciones, proliferación de osteofitos, engrosamientos capsulares, etc.

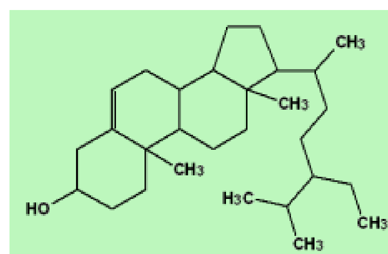
ANTIINFLAMATORIOS DE ORIGEN VEGETAL

Antes de iniciar cualquier abordaje terapéutico, ya sea con drogas AINE o extractos de origen vegetal, se tendrán en cuenta otras condiciones indispensables para el correcto manejo de un paciente con artrosis: ***alimentación** (a predominio vegetariana),* ***movilización** (lenta y paulatina),* ***baños termales** (la incorporación de algunos compuestos minerales y sulfurados mejoran las condiciones metabólicas del hueso).* Desde el punto de vista terapéutico la *fitomedicina* nos proporciona elementos muy útiles para combatir los síntomas capitales de los procesos artrósicos con menores efectos adversos que los AINE de síntesis clásicos. Incluso en la etapa fundacional de la farmacología, vale recordar que la ***aspirina*** fue obtenida hace 100 años de la *ulmaria* o el *sauce,* a través de la aislación del *ácido salicílico,* posteriormente acetilado.

Grupos Fitoquímicos con Actividad Antiinflamamtoria

Entre los más importantres destacan:

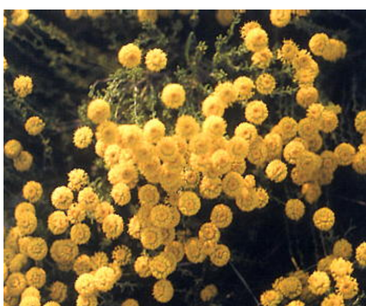
- Esteroles
- Flavonoides
- Cumarinas
- Saponinas
- Heterósidos fenólicos salicílicos
- Iridoides
- Alcaloides
- Triterpenos
- Otros



Beta-sitosterol (ejemplo de *esteroles*)

A continuación, algunos ejemplos de especies con actividad antiinflamatoria científicamente constatada, y de cuyas drogas vegetales ya han sido comercializados (en la mayoría de los casos) productos a nivel farmacéutico.

Santolina chamaecyparissus **(DC) Nyman:** Conocida popularmente como **abrotano hembra** o **manzanilla de Mahón,** esta especie es representativa de plantas con contenido en esteroles. La droga vegetal está constituida por los capítulos florales o sumidades floridas, los cuales demostraron poseer una potencia similar a la *fenilbutazona* en modelos experimentales de inflamación bajo inducción con *carragenina*.



La actividad también pudo evidenciarse en modelos de edema auricular por TPA en ratones. La presencia de compuestos fenólicos en sus capítulos florales (por ejemploe el flavonoide *nepetina)* potencia la actividad de los esteroles *(beta-sitosterol* y *daucosterol).* La *nepetina* demostró inhibir la actividad de la fosfolipasa A2, involucrada en la liberación de ácido araquidónico y su posterior transformación en protaglandinas y leucotrienos. Los diferentes extractos demostraron antagonizar la actividad inflamatoria de mediadores como la *acetilcolina, histamina* y *serotonina*, a la vez que demostraron inhibir la ulcerogénesis experimental en animales (especialmente el extracto clorofórmico).

Otras actividades coadyuvantes de esta planta están determinadas por su actividad miorelajante, antiespasmódica y sedante a nivel del S.N.C. En ***infusión*** puede administrarse en base a 5-7 capítulos florales por taza. Se infunde durante 10 minutos y se toman 3 tazas al día. Para elaborar ***cápsulas,*** se puede emplear el polvo de la droga (500 mg por unidad), administrando hasta 6 cápsulas diarias.

***Insaponificables de Palta o Aguacate (Persea americana* Miller) *y Soja (Glycine soja* L.):** En Francia se ha desarrollado una formulación en base a las fracciones insaponificables de los aceites de *palta* y *soja* para el tratamiento de la artrosis. Dichas fracciones son ricas en esteroles (45%) y en menor medida alcoholes triterpénicos. En un estudio multicéntrico que abarcó 264 pacientes aquejados de coxartrosis o gonartrosis fémoro-tibial, se pudo constatar que la administración de una cápsula de 300 mg diarios, produjo mejorías significativas en el 70% de los casos. Asimismo, prácticamente el 100% del grupo de pacientes que estaba medicado con *diclofenac* logró disminuir la dosis, en promedio, de 114 mg a 40 mg diarios.



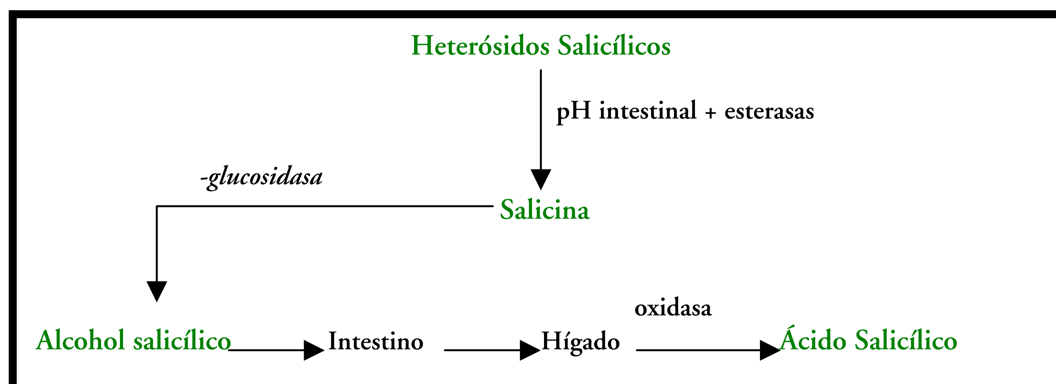
Palta o Aguacate

Es sabido que en casos de artrosis existe un aumento en el catabolismo celular con incremento de la *interleukina-1β* (inhibe la síntesis del colágeno y estimula su degradación), aumento de *metaloproteasas* (por acción de la IL-1β sobre los condrocitos) y aumento de PGE-2; todo lo cual conlleva a una disminución en la producción de proteoglicanos y colágeno con el consiguiente deterioro óseo. Diferentes estudios realizados con *insaponificables de palta y soja* han evidenciado un 80% de disminución en la producción de IL-1β, descenso de *metaloproteasas, estromelisina, IL-6, IL-8,* y un 57% menos de PGE-2. Esto deriva en un aumento de la estructura de sostén por mayor producción de *proteoglicanos* (+ 39%) y mayor síntesis de colágeno (+86%).
En un estudio randomizado, doble ciego con control de placebo, llevado a cabo con 163 pacientes que sufrían osteoartritis a lo largo de 45 días y que eran tomadores de antiinflamatorios no esteroides (AINE) , se pudo comprobar que la administración oral de extractos insaponificables de palta y soja permitió reducir y/o suspender las dosis de AINE, en el grupo activo en el 83,33%. En *medicina veterinaria* la administración de insaponificables de *palta* y *soja* por vía oral en ovejas con osteoartritis ha demostrado, en un estudio simple versus placebo, producir mejorías clínicamente significativas sobre el cartílago articular, en especial sobre la estimulación de condrocitos por parte de la matriz y en la reducción de la esclerosis subcondral ósea tras la extirpación de meniscos en el animal. Existen productos en el mercado farmacéutico elaborados a partir de la **fracción insaponificable de *palta* (100 mg) y *soja* (200 mg),** administrándose a razón de 1 cápsula diaria, durante dos meses seguidos, haciendo descansos de 2-3 semanas para reiniciar la toma. Puede combinarse con glucosamina y coindritín sulfato.

Rabo de gato *(Sideritis angustifolia* Lag): Las plantas conocidas como *rabo de gato* son muy populares en la cuenca del Mediterráneo, siendo empleadas popularmente en el abordaje de procesos reumáticos. Constituyen el mejor ejemplo de *flavonoides antiinflamatorios*, entre los que destaca la *sideritidoflavona* y la *hipoletina*. Esta última ha demostrado inhibir *in vitro* exudados proteicos, la migración leucocitaria y a la enzima *beta-glucoronidasa*. Se prescribe en forma de ***infusión*** (una cucharada sopera por taza, infundiendo 10 minutos, y suministrándose 3 tazas diarias. Puede aplicarse por vía externa en formna de compresas o baños.

Sauce *(Salix* sp) y Ulmaria *(Filipendula ulmaria* L.): En el caso del **sauce** la droga está constituida por la corteza desecada de ramas o brotes jóvenes (2-3 años de edad) correspondientes a diferentes especies de Salix: *S. purpurea, S. daphnoides* y *S. fragilis*. Las mismas son ricas en *heterósidos salicílicos* (rondan entre 5%-10%), flavonoides y ácidos orgánicos (ácido salicílico principalmente). Según la Farmacopea Alemana (DAB 1996) el contenido en derivados salicílicos no debe ser inferior al 1%, valor que muchas especies nativas de *Salix* no alcanzan. En el caso de *Salix alba,* apenas contiene cerca de 1% de derivados salicílicos, de ahí que ya no se emplee en la práctica.
En el caso de la **ulmaria,** la droga vegetal está constituida por las flores, cuyo aceite esencial contiene sustancias fenólicas y salicilatos: *aldehido salicílico* (70%), *salicilato de metilo* (1,5%), y *gaulterina* entre otros.

Conviene aclarar que las infusiones de *ulmaria* contienen sólo trazas de salicilatos, siendo considerada una medicación aromática más que una fuente de salicilatos en sí. En estudios *in vitro,* los extractos de plantas que contienen salicilatos presentan baja actividad antiinflamatoria, en cambio *in vivo* la actividad aumenta, consecuencia del metabolismo hepático de las saligeninas que se transforman en *ácido salicílico*.



Dentro de los heterósidos salicílicos destaca la *salicina,* que por hidrólisis (al actuar la -glucosidasa en intestino) libera *glucosa* y *alcohol salicílico.* Como alcohol salicílico se absorbe a nivel intestinal en un 90% pudiendo ser convertido tanto *in vivo* (vía hepática) como en forma sintética, en *ácido salicílico.*
Diversos estudios han demostrado que la *salicilina* en su forma natural no es un inhibidor directo de la *ciclooxigenasa,* por lo tanto no habría aumento del tiempo de coagulación con este extracto ni descenso del nivel de prostaglandinas. El efecto analgésico logrado tras la administración de 60-120 mg de un extracto en base a *salicina*, se ha observado más débil respecto al del *ácido acetilsalicílico* y más lento en aparecer. Efectos antiinflamatorios moderados han sido constatados a través de varios ensayos a doble ciego *versus* placebo con pacientes reumáticos, a los cuales se les suministró un extracto estandarizado con 240 mg de *salicina*.
Un ensajo clínico, randomizado y controlado con placebo, fue llevado a cabo sobre 210 pacientes que padecían lumbalgia (divididos en tres grupos) a partir de extracto seco de corteza de *sauce* (120 mg/día y 240 mg/día). El preparado contenía 0,153 mg de *salicina* por mg de extracto. Finalizado el estudio luego de 4 semanas, se concluyó que ambas dosis eran superiores al placebo, en tanto la dosis más alta (240 mg/día) resultó ser la más eficaz en el control del dolor. Por su parte, el *salicilato sódico* ha demostrado *in vitro* inhibición de la activación del factor nuclear *kappa B (NF-kB),* el cual es un factor de transcripción involucrado en la expresión de genes relacionados con las respuestas inflamatoria e inmunitaria.
Otras especies con salicilatos son el abedul *(Betula alba)* y la gaulteria *(Gaultheria procumbens)*.

Fresno (*Fraxinus excelsior* L.): Oficialmente se emplean las hojas, aunque la corteza también es rica en principios activos antiinflamatorios. De ellos destacan los *iridoides* y las *cumarinas,* los cuales han demostrado ejercer efectos analgésicos y antiinflamatorios en modelos animales de manera similar a los ejercidos por *ácido acetil salicílico* e *indometacina*. En este sentido, los extractos alcohólico y acuoso demostraron poseer una actividad antiinflamatoria comparable al *diclofenac*. En fórmulas combinadas con *Harpagophyton procumbens* (garra del diablo) demostró sinergizar la actividad antiinflamatoria.



Un preparado europeo denominado Phytodolor compuesto por extractos de la corteza de *Fraxinus excelsior,* inflorescencias de *vara de oro (Solidago virgaurea)* y corteza y hojas de *álamo tembloroso (Populus tremula)* ha demostrado actividad antiinflamatoria en los tests de edema plantar bajo inducción por *carragenina* y *dextrán* en ratas, exhibiendo una potencia similar a la *indometacina,* pero sin provocar los efectos adversos de esta última. La actividad antiinflamatoria de las tres especies evaluadas estaría determinada por la presencia de principios activos comunes a ellas: *fenilglucósidos, saponinas triterpénicas* y *cumarinas*, los cuales actuarían en conjunto inhibiendo la producción de prostaglandinas vía *ciclo-oxigenasa* y *lipo-oxigenasa,* como así también la reducción de la permeabilidad vascular por inhibición de la *hialuronidasa*, y efectos antioxidantes.

En el caso específico de *Fraxinus excelsior* la administración de un extracto hidroalcohólico en animales demostró inhibir la activación de células T y la cascada del ácido araquidónico, lo cual explicaría su potencial antiinflamatorio. Dentro de las formas galénicas, puede emplearse la ***infusión*** de las hojas (al 5-10 %) prescribiéndose 3 tazas al día. La ***decocción*** de la corteza es en base a 20 g/l, dándose también 3 tazas al día.

Harpagofito o Garra del Diablo *(Harpagophyton procumbens* D.C.): El *harpagofito* es una especie originaria de las sábanas arenosas del desierto de Kalahari, región comprendida entre los territorios de Namibia, Bostwana y Transvaal (Sudáfrica). La droga está constituida por los engrosamientos de las raíces secundarias. Es un ejemplo típico de especie con *iridoides antiinflamatorios,* siendo el principal el *harpagósido.* Extractos de esta especie han demostrado poseer acción analgésica (leve) y antinflamatoria comparable a *fenilbutazona* y *cortisona,* en modelos de edema plantar inducidos por *carragenina*. Asimismo, los extractos alcohólicos ensayados en cobayos, ratas y ratones por vía oral, como así también los extractos acuosos administrados por vía inyectable, han exhibido propiedades analgésicas y antiinflamatorias, aunque su espectro terapéutico evidenció mayor potencialidad en casos subcrónicos que en agudos.

Un estudio doble ciego, realizado sobre 109 pacientes, determinó el poder analgésico de los extractos de *harpagofito* en dosis orales de 2.400 mg diarios (equivalente a 6.000 mg de la raíz cruda). La respuesta fue considerada favorable en la medida en que cada paciente del grupo activo (54 en total) pudiera disminuir la dosis de su analgésico de base (Tramadol) a lo largo de las tres semanas en las que duró el ensayo, lo cual aconteció en la gran mayoría de los casos. En otro estudio clínico multicéntrico, doble ciego, randomizado, efectuado sobre 122 pacientes afectados de osteoartritis, se demostró que la administración durante 4 meses de un extracto elaborado por criomolienda de *harpagofito* (Harpadol®), a razón de 2.610 mg/día (6 cápsulas de 435 mg c/u) produjo una reducción significativa en la toma de analgésicos *(cafeína-acetominofén)* y antiinflamatorios *(diclofenac)* con mejoría en la movilidad articular y una actividad antiinflamatoria similar en eficacia a la droga *diacereína,* pero superior en tolerancia y seguridad.



Harpagophyton procumbens

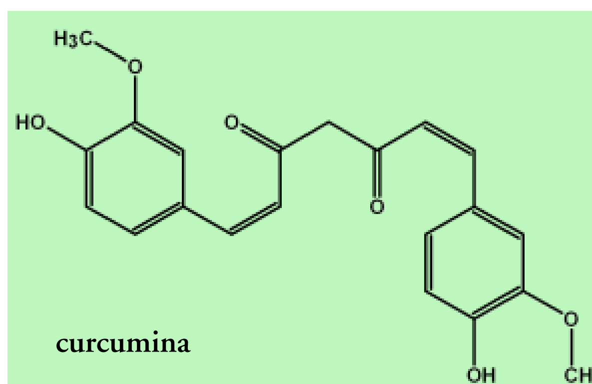
De igual modo un estudio multicéntrico, randomizado, a doble ciego y controlado con placebo, efectuado en 63 pacientes afectos de dolor musculo-esquelético de mediana intensidad en espalda, determinó que la administración de un extracto seco de *harpagofito* (Rivoltan®), a razón de 2 tabletas diarias de 480 mg cada una, produjo luego de 4 semanas de tratamiento, mejorías clínicamente significativas en el grupo activo (31 pacientes) respecto al grupo placebo (32 pacientes). En los mecanismos de acción se pudo comprobar una actividad del extracto de tipo sensorial y vascular, descartándose una actividad relacionada con el SNC. Finalmente, un estudio clínico multicéntrico efectuado en 250 pacientes afectos de osteoartritis en rodilla, cadera y columna vertebral, determinó que la toma por vía oral del producto Doloteffin® (60 mg de harpagósido/día) a lo largo de 8 semanas de tratamiento, produce mejorías clínicamente significativas (50-70%), lo cual fue medido a través de diferentes escalas de medición de dolor. Las mejores respuestas fueron reportadas en los grupos con osteoartritis de cadera y rodilla.

Cúrcuma *(Curcuma longa* L.): La droga vegetal está constituida por el rizoma, el cual es rico en un tipo de colorante conocido como *curcuminoide*, dentro del cual destaca la ***curcumina.*** El mecanismo de acción de la *curcumina* puede considerarse multicéntrico, ya que actúa como inhibidor prostaglandínico (vías ciclooxigenasa-2 y lipooxigenasa), estabilizador de las membranas lisosomales, inhibidor de la actividad de *leucotrienos* y *tromboxano B4* (sin afectar la síntesis de *prostaciclinas),* inhibidor de la *óxido nítrico sintetasa*, incrementador de la esteroidogénesis adrenal, agotador de la *sustancia P* en terminales nerviosas (de manera similar a la *cayena)* y como antioxidante. Para lograr un efecto antiinflamatorio eficaz, se recomienda una dosis de 500 mg de *curcumina*, 3 veces al día. Dicha dosis equivale al consumo de de 8 a 60 g de *cúrcuma*, 3 veces al día, una cifra impensable para un consumo diario.

Un ensayo a doble ciego controlado con placebo, demostró que la administración de *curcumina* (450 mg 3 veces al día) en 13 pacientes afectados con inflamaciones pelvianas post-quirúrgicos, resuelve los síntomas dolorosos y edematosos de manera similar a 300 mg diarios de *fenilbutazona*. En casos de artritis y tendinitis

en humanos, los estudios clínicos han determinado el beneficio en la toma de cápsulas conteniendo extractos de *cúrcuma* a razón de una o dos cápsulas de 500 mg, tres veces al día. Existen en el mercado farmacéutico extractos estandarizados al 95% de curcuminoides en base a cápsulas de 450 mg por unidad. En forma de ***decocción*** se emplea el rizoma al 1%, para ser administrado en base a 2-3 tazas al día.





Uña de Gato *(Uncaria tomentosa* [Willd] DC.: Se trata de una liana trepadora oriunda de Sudamérica (principalmente Amazonas peruano) cuya droga está constituida por la corteza interna de los tallos, empleándose en segundo término las hojas y la raíz. Entre sus constituyentes destacan los alcaloides oxindólicos de estructura pentacíclica: *pteropodina, isopteropodina-A* con sus isómeros *(especiofilina, uncarinas A, B, C. D, E y F), mitrafilina, isomitrafilina, F-mitrafilina, etc.* y alcaloides oxindólicos de estructura tetracíclica: *rincofilina e isorincofilina* (presentes en quimiotipos de *Uncaria tomentosa).* Si bien los alcaloides citados corresponden a aquellos aislados de la corteza, una parte muy importante también se encuentra en las hojas y la raíz, incluyendo estructuras oxindólicas tetracíclicas.



Los compuestos glucósidos y triterpénicos del *ácido quinóvico* como así también los alcaloides pentacíclicos han demostrado poseer actividad antiinflamatoria en el test de edema plantar en ratas bajo inducción por *carragenina* (1%) medido por pletismografía. Entre los mecanismos de acción se ha postulado la actividad inhibitoria sobre el factor TNF-alfa, sobre la prostaglandina E_2 y la actividad antioxidante. En cambio, la acción inhibitoria del extracto hidroalcohólico sobre las vías de la COX_1 y COX_2 han resultado débiles. Por su parte, la procianidina *cinchonina* presente en la corteza ha demostrado *in vitro* inhibir la enzima *5-lipooxigenasa*, lo cual sinergizaría la actividad antiinflamatoria de los otros componentes. En dos estudios piloto, doble ciego, *versus* placebo, se evaluó la eficacia de un extracto micropulverizado de *uña de gato* (600 mg/día) en pacientes con artritis reumatoidea, reumatismo extraarticular y osteoartritis.
Los resultados preliminares han arrojado mejorías clínicamente significativas en el grupo *Uncaria* respecto a los grupos placebo. Se ha llevado a cabo otro ensayo clínico con pacientes afectados de artrosis de rodilla donde se evaluó la eficacia de extractos secos de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*, con resultados clínicamente significativos respecto a un grupo pacebo, no existiendo diferencias de potencia de acción entre ambas especies. Popularmente se emplea la decocción al 2% durante veinte minutos, administrándose 3 o más tazas diarias. La tintura (1:1) se elabora en solución de alcohol 70°, suministrándose 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Plantas con Saponinas: Algunas plantas ricas en saponinas han demostrado su utilidad como antiinflamatorias. Una de ellas es el ***castaño de Indias*** *(Aesculus hippocastanum).* el cual contiene en sus semillas ***-escina*** cuya actividad ha demostrado inhibir los procesos exudativos de la fase inflamatoria inicial, inhibición de COX, LOX y complemento, como así también incremento del tono venoso por estimulación de PGF2. En Estados Unidos y México emplean popularmente la ***yuca*** *(Yucca alternifolia),* cuya riqueza en saponinas le confiere un espectro similar de acción a la *garra del diablo (harpagofito).* También merece destacarse el ***ñame*** *(Dioscorea oposita)* el cual contiene *diosgenina,* un precursor natural de corticoides.

Otras Especies de Interés:

Otra planta de interés es la *equinácea* ***(Equinacea purpurea*** y ***E. angustifolia)*** la cual a través de sus polisacáridos ha demostrado propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. La *isobutilamida* presente en esta especie ha demostrado ejercer un efecto inhibidor de la *LOX.* No obstante, el perfil farmacológico de esta especie está direccionado hacia las patologías del árbol respiratorio (gripe, resfríos, rinitis). Finalmente merece mencionarse la actividad antiinflamatoria de la *papaina* y *bromealina* presentes en ***Carica papaya*** *(papaya)* y ***Ananas comosus*** *(piña o ananá).* Ambas tienen a su vez propiedades digestivas que las hacen útiles en las formulaciones antirreumáticas.



Echinacea purpurea



Ananas comusus



Carica papaya

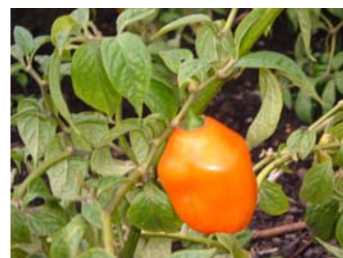
Una especie muy utilizada popularmente en casi todo el mundo es la **ortiga** *(Urtica dioica* L.), cuyas hojas constituyen la droga vegetal. Un estudio pudo establecer que los compuestos fenólicos de la hoja trabajan en parte por inhibición de la vía de la *ciclooxigenasa* y por otra parte, por inhibición de la producción *de 5-lipooxigenasa* vía leucotrienos B4. A su vez, estudios en ratas demostraron que los polisacáridos de la raíz de *ortiga* presentan actividad antiinflamatoria en el modelo de edema plantar por *carragenina.*

En un estudio abierto, randomizado, la inclusión de 50 g de extractos de *ortiga* asociados a 50 mg de *diclofenac* diarios producían los mismos resultados antiinflamatorios que la administración de 200 mg diarios de *diclofenac.* La ventaja de la inclusión de extractos de *ortiga* permitió comprobar la menor cantidad de efectos adversos observados por lo general con monodrogas AINE. Otro estudio efectuado sobre 18 pacientes portadores de diversos procesos reumáticos, se pudo observar alivio sintomático en 17 de ellos con la toma de un extracto seco de ortiga por vía oral, reportándose muy buena tolerancia al producto y con un solo caso de reacción adversa manifestada a través de un rash cutáneo pasajero. Dentro de las formas galénicas se puede administrar la *infusión* al 5% (3-4 tazas al día), la *decocción* (50 g/l de las hojas o 1,6 g/taza de los frutos) haciendo hervir 10 minutos, suministrándose 4 tazas al día.

Una planta muy revalorizada en estos últimos años es el ***chuchuhuasi*** (*Maytenus laevis* Reiss et Martius), del cual se emplean la corteza de la raíz y la corteza del tronco. El extracto total de la corteza ha demostrado una actividad analgésica y antiinflamatoria en modelos de edema plantar en ratas bajo inducción con *carragenina,* siendo la potencia farmacológica equivalente a *fenilbutazona* e *indometacina*. De hecho, la dosis efectiva resultó ser varias veces inferior a la dosis considerada tóxica.

En Argentina es muy popular el empleo como antirreumático de la ***jarilla*** *(Larrea divaricata* Cav.), cuyas hojas son ricas en esteroles (*campesterol, estigmasterol, sitosterol) y compuestos fenólicos.* También lo es el ***milhombres*** *(Aristoloqua triangularis* Cham. et Schlecht), pero en este caso la presencia de *ácido aristolóquico* limita enormemente su uso por vía oral.

PLANTAS MEDICINALES ANTIINFLAMATORIAS DE USO TÓPICO



Cayena (*Capsicum annum* L. y *Capsicum frutescens* L.): Especie originaria de América en cuyo fruto se encuentra el alcaloide *capsaicina*, el cual presenta una conformación estructural muy similar a la del *ácido araquidónico*, lo que hace que actúe por mecanismo competitivo como bloqueante de las enzimas que metabolizan a dicho ácido *(COX y LOX).* A su vez, la *capsaicina* demostró incrementar la producción de la enzima colagenasa, sumando a ello un efecto de agotamiento sobre el neurotrasmisor algésico conocido como *sustancia P* en las terminales

nerviosas, logrando así intervenir tanto en el mecanismo de analgesia como en el de inflamación (tendría selectividad sobre COX-2). Por estas razones, existen en los mercados cremas en base a *capsaicina* (0,025-0,075%) que resultan útiles frente al dolor post-herpético, lo cual ha podido ser corroborado por medio de numerosos ensayos clínicos. Un estudio clínico, doble ciego, efectuado en el hospital de Cleveland (USA), demostró que las cremas elaboradas con esta sustancia logran reducir el dolor en un 50% de pacientes con artritis reumatoidea y en un 33% de aquellos aquejados de osteoartritis.

***Árnica (Arnica montana* L.):** Se trata de una especie europea, de la cual se emplean las flores como analgésicas y antiinflamatorias, las que contienen *lactonas sesquiterpénicas (helenalina, dihidrohelenalina), flavonoides y aceite esencial.* Precisamente las lactonas serían las principales sustancias responsables de la actividad antiinflamatoria (inhiben la *prostaglandin-sintetasa)* y vulneraria, lo cual la ha popularizado en forma de cremas y pomadas para la resolución de hematomas, contusiones, artralgias y mialgias.
Arnica montana no debe prescribirse por vía interna (la dosis letal en humanos fue calculada en 60 g) salvo bajo fórmulas homeopáticas que por su carácter de diluciones infinitesimales pueden administrarse oralmente. Algunas personas han manifestado reacciones alérgicas del tipo de dermatitis de contacto por uso externo debido a la presencia de lactonas.

***Mostaza negra (Brassica nigra* [L.] W.D.J. Koch):** La droga está constituida por las semillas, las cuales contienen un compuesto sulfurado conocido como *sinigrina* (o alilglucosinolato), el cual por hidrólisis enzimática (mirosinasa) genera *isotiocianato de alilo* (también conocido como *esencia de mostaza*). Este compuesto presenta una alta actividad rubefaciente y revulsiva, mitigada en parte por la presencia del mucílagos. Su uso es exclusivamente externo empleándose en forma de *sinapismo* (harina de mostaza y agua tibia, al 50%; después envolver en una gasa y mantener en contacto con la piel durante 10-15 minutos), *cataplasma sinapizada* (mezclar una parte de la harina de mostaza con tres partes de harina de linaza, diluida en agua a 40 ºC; después aplicar envuelta en una gasa), *pediluvio sinapizado* (20-30 g de harina de mostaza por litro de agua) y como *baño sinapizado* (150 g de harina mostaza en un saquito inmerso en el agua de un baño caliente). La aplicación no debe sobrepasar los 10-15 minutos, ya que de no cumplir esto pueden aparecer ampollas o ulceraciones y necrosis. Se debe evitar en todo momento el contacto con los ojos, ni aplicar en niños menores de 6 años por su efecto irritante, ni tampoco en caso de embarazo o lactancia.

Alcanforero *(Cinnamomum canphora* T. Nees et Ebermeier): Se trata de un árbol originario de China y Japón, del cual se emplea la madera de las ramas, las que luego de astillarse se les extrae la esencia *(alcanfor)* por destilación. El *alcanfor* ya se encuentra en las hojas y ramas secundarias cuando el árbol aún es joven (10-20 años), pero alcanza su máxima concentración entre los 25 y 45 años en las ramas principales. El *alcanfor* produce una hiperemia reactiva cuando es aplicado en forma de fricción sobre la superficie cutánea, generando una sensación de acaloramiento local, lo cual se conoce como *rubefacción.* En cambio si se aplica sin frotar, genera por el contrario, una sensación de frescura. A su vez, el *alcanfor* por vía externa tiene una ligera acción anestésica que puede estar seguida de hipoestesia

Pino *(Pinus pinaster* Aiton): Del pino se emplean las yemas y hojas, las cuales contienen *trementina* (mezcla de hidrocarburos monoterepénicos donde sobresale el *alfa* y *beta-pineno, canfeno, beta-felandreno*, etc). Al igual que con el alcanfor, la *trementina* posee un efecto rubefasciente.

Caléndula *(Calendula officinalis* L.): La actividad antiinflamatoria de las flores de caléndula (planta empleada principalmente como cicatrizante) fue confirmada en modelos en ratas bajo inducción por *carragenina,* en donde la presencia del *-sitosterol* demostró jugar un papel importante. Por su parte, los constituyentes triterpenoides, en especial los ésteres del *faradiol* y el *taraxasterol,* presentan una actividad antiedematosa en el test auricular bajo inducción por *aceite de crotón*.

Llantén *(Plantago lanceolata* L. y *Plantago major* L.): La actividad antiinflamatoria está determinada por la presencia de mucílagos, iridoides *(aucubina)* y derivados del ácido cafeico presentes en las hojas. Componentes de los ácidos grasos de *Plantago major (ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido mirístico, ácido palmítico)* demostraron *in vitro* actividad inhibitoria sobre la enzima *ciclooxigenasa 2 (COX-2).* De igual modo se pudo comprobar con el *ácido ursólico* aislado del extracto hexánico de *Plantago major.*

Fórmulas Útiles

FÓRMULA ANTIINFLAMATORIA

Ext. Seco (5:1) de *harpagofito*... 200 mg
Ext. Seco (5:1) de *cúrcuma*........ 150 mg
Bromelaína de *ananá*................ 80 mg

Dosis: Tomar 4 cápsulas diarias repartidas con las comidas. En casos de dolores muy intensos puede elevarse hasta 6 cápsulas por día.

CREMA-GEL ANTIINFLAMATORIA

Extr. Fluido. de *harpagofito*............. 10 %
Extr. Fluido (1:1) de árnica............. 5 %
Aceite esencial de eucalipto............. 5 %
Aceite esencial de trementina.......... 5 %
Alcanfor... 10 %

Dosis: Aplicar 2-3 veces por día, masajeando la zona a tratar.

TISANA ANTIRREUMÁTICA *

***Harpagofito (raíz)*....................... 20 g**
***Ulmaria (sumidades)*................. 20 g**
***Abedul (hojas)*............................ 20 g**
***Manzanilla* (sumidad)................ 20 g**
***Milenrrama* (sumid. Aérea).......... 10 g**
***Anís verde* (frutos)...................... 10 g**

Dosis: Tomar 3 tazas diarias.

Referencias

- Aguilar J., Rojas P, Marcelo A, Plaza A, Bauer R, Reininger E, Klaas C., Merfort I. (2002). Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). *J Ethnopharmacol* 81(2):271-6.
- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Santa Fe, Argentina.
- Aquino R.; De Feo V.; De Simone F.; Pizza C. and Cirino G. (1991). Plant metabolites: New compounds and antiinflamatory activity of *Uncaria tomentosa. J. Nat. Prod*. 54 (2): 453-459.
- Arens Corell and Okpanyi S. (1990). Anti-inflammatory and analgesic actions of a model antirheumatic phytotherapyc fixed combination drug: Phytodolor . *Planta Med*. 56: 656.
- Becchi M. and Carrier M. (1980). Antiinflamatory effects of *S. chamaecyparissus L. Planta Med*. 38 (3): 267.
- Blotman F.; Maheu E.; Wulwik A.; Caspard H. and López A. (1997). Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponificables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. *Rev. Rheum. Engl. Ed*. 64 (12): 825-34.
- Broadhurst C.: *Turmeric* (1996). *Herbs for Health*. Novembre-December. Pp. 39-43.
- Cake M.; Read R.; Guillou B. and Ghosh P. (2000). Modification of articular cartilage and subchondral bone patology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponificables. *Osteoarthritis Cartilage*. 8 (6): 404-11.
- Chrubasik S.; Eisenberg E.; Balan E.; Weinberger T.; Luzzati R. and Conradt C. (2000). Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: A randomized double-blind study. *Am. J. Med*. 109: 9-14.
- Chrubasik S, Thanner J, Kunzel O, Conradt C, Black A, Pollak S. (2002). Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary Harpagophytum extract Doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine* 9(3):181-94.
- Chrubasik S.; Zimpfer C.; Schutt U. and Ziegler R. (1996). Effectiveness of *Harpagophytum procumbens* in treatment of acute low back pain. *Phytomedicine*. 3 (1): 1-10.

- Deal C.; Schnitzer T.; Lipstein T.; Seibold J.; Stevens R.; Levy M.; Albert D. and Renold F. (1991). Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double blind trial. Case Western Reserve University, Clveland, Ohio. *Clinical Therapy.* 13 (3): 383-95.
- El Ghazali M.; Khayyal M.; Okpanyi S. *et al.* (1992) Study of the anti - inflammatory activity of *Populus tremula, Solidago virgurea* and *Fraxinus excelsior. Arneizmittelforschung.* 42 (3): 333-6.
- Erdös A.; Fontaine R.; Friehe H.; Durand R and Poppinghaus T. (1978). Beitrag zur pharmakologie und toxikologie verschiedener extrakte, sowie des harpagosids aus *Harpagophytum procumbens* DC. *Planta Med.* 34: 97-108.
- Giner Pons R.; Rios J. y Villar A. (1986). Pharmacologycal study of *S. chamaecyparissus*. Acute toxicity, antiinflamatory and antiulcer activity. *Planta Med* 6: 540-541.
- Giner Pons R. y Ríos Cañavate J. (2000). *Santolina chamaecyparissus. Revista de Fitoterapia.* 1: 27-34.
- Gobel H, Heinze A, Ingwersen M, Niederberger U, Gerber D.: (2001). Effects of *Harpagophytum procumbens* LI 174 (devil's claw) on sensory, motor und vascular muscle reagibility in the treatment of unspecific back pain. *Schmerz* 15(1):10-8.
- Gómez Ayala A. (2006). Artrosis. Revisión de las opciones farmacológicas. *OFFARM*. 25(5): 62-74.
- Henrotin Y.; Labasse A.; Jaspar J.; De Groote D.; Zheng S.; Reginster J. and Guillou G. (1998). Effects of three avocado soybean unsaponificable mixture on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E-2 production by human articular chondrocytes. *Clin. Rheumatol.* 17 (1): 31-39.
- Hong C., Hur S., Oh O., Kim S., Nam K., Lee S. (2002). Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells. *J Ethnopharmacol* 83(1-2):153-9.
- Lanhers M.; Fleurentin J.; Mortier F.; Vinche A and Younos C. (1992). Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens. Planta Med.* 58 (2): 117-23.
- Lee S., Hong C., Huh S., Kim S., Oh O., Min H., Park K., Chung W., Hwang J. (2002). Suppressive effect of natural sesquiterpenoids on inducible cyclooxygenase(COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) activity in mouse macrophage cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 21(2):141-8.
- López Luengo M. (2003). Plantas medicinales antiinflamatorias utilizadas en el reumatismo. *OFFARM* 22(6): 118-22.
- Mañez S.; Alcaraz M.; Payá M.; Ríos J. and Hancke J. (1990). Selected extracts from medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Planta Med.* 56: 656.
- McCaleb R. and Leigh E. (1997). HRF News: Turmeric patent overturned in legal victory. *Herbalgram* 41: 11.
- Mills S.; Jacoby R.; Chacksfield M. and Willoughby M. (1996). Effect of a proprietary herbal medicine on the relief of chronic arthritic pain: a double-blind study. *Br. J. Rheumatol.* 35 (9): 874-8.
- Moya S. and Olarte C.(1977). Estudio fitoquímico y farmacológico de un antiartrítico de origen vegetal. *Rev. Colomb. Cs. Quím. Farmac.* 3 (2): 5-40.
- Okpanyi S. *et al.* (1989). Anti - inflammatory, analgesic and antipyretic effect of various plant extracts and their combinations in an animal model. *Arzn. Forschung.* 39 (6): 698-703.
- Pérez C.; Calvo F.; Silicani A.; Romero F.; Visaga M.; Calvo A. y Berrocal A. (1997). Evaluación de *Uncaria tomentosa* en reumatismo extraarticular y osteoartrosis. Conferencia. Simposio de Uncarias. INMETRA. Ministerio de Salud. Lima, Perú..
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B. (1995). *Fitoterapia Aplicada.* Edit. Micof S. A. Col. Farmac. Valencia.
- Piscoya J.; Rodríguez Z.; Bustamante S.; Okuhama N.; Miller M. and Sandoval M. (2001). Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis. Inflamm. Res.* 50 (9): 442-8.
- Ríos Cañavate J.(1995). Fitoterapia de la Inflamación. *Natura Medicatrix*. 37: 80-5.
- Rojas P.; Capcha R.; De la Cruz W.; Aguilar J. (2000). Actividad antiinflamatoria de dos extractos de uña de gato con diferentes concentraciones de alcaloides pentacíclicos y tetracíclicos, y un extracto liofilizado. 1° Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-160. Lima, Perú. 27-30 de noviembre.
- Sandoval M., Okuhama N., Zhang X., Condezo L., Lao J., Angeles' F., Musah R., Bobrowski P., Miller M. (2002). Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw *(Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis)* are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine* 9 (4): 325-37.
- Satoskar R.; Shah S. and Shenoy S.: Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin in patients with post-operative inflammation. *Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 24 (12): 651-4 (1986).
- Schaffner E. (1997). ¿Ein Antiarrheumatikum der modernen Phytotherapie?. In: Chrubasik S. et al. Eds. *Rheumatherapie mit Phytopharmaka.* Stuttgart. Hippokrates-Verlag. 125-7..
- Schmid B.; Tschirdewahn B.; Katter I. *et al.* (1998). Analgesic effects of willow bark extract in osteoarthritis: results of a clinical double-blind trial. *Fact*. 3: 186.
- Srimal R. (1997). Turmeric: a brief review of medicinal properties. *Fitoterapia.* 68 (6): 483-93.

- Vanaclocha B. y Cañigueral S. (2003) *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* Edit. Masson. 4ta. Ed. España.
- Von Kruedener S.; Schneider W. and Elstner E. (1996). Effects of extracts from *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior* on various myeloperoxidase systems. *Arzn. Forsch*. 46 (8): 809-14.
- Wirth C.; Wagner H. (1997). Pharmacologically active procyanidines from the bark of *Uncaria tomentosa. Phytomedicine*. 4 (3): 265-6.

ARTRITIS REUMATOIDEA



Introducción

Se trata de una enfermedad de carácter autoinmune y de curso crónico, que afecta principalmente la membrana sinovial de las articulaciones, y que durante su evolución puede llevar a un deterioro articular importante, con malformaciones que alteran la capacidad funcional del enfermo, pudiendo incluso comprometer otros tejidos o aparatos.

Incidencia

Si bien el grado de afectación poblacional no es tan alto como la artrosis, la incidencia de esta enfermedad ha ido *in crescendo* en los últimos 15 años. Se estima que entre un 0,3 y 3% de la gente puede padecer artritis reumatoidea (AR), siendo las mujeres las que tienen una incidencia entre dos y tres veces mayor. La edad de inicio puede aparecer desde épocas juveniles, no obstante, es entre la cuarta y sexta década de la vida, donde es más frecuente su aparición. Se estima que existen 25 millones de personas afectadas de esta dolencia en todo el mundo.

Etiopatogenia

Las causas que producen la aparición de AR son aún desconocidas. No obstante, se han identificado determinadas sustancias intra y extraorgánicas involucradas en su desarrollo. Sería el resultado de la interacción de un antígeno desencadenante y una base genética predisponente, en la cual el sistema inmunitario reconoce como extraña la membrana sinovial de las articulaciones, agrediéndola, lo que conlleva a un proceso inflamatorio local que desencadena los daños estructurales de la enfermedad. En este proceso inflamatorio, uno de los principales mediadores es el linfocito B.

Durante algún tiempo se insistió en la concurrencia de un agente bacteriano que pudiera desencadenar el proceso, entre ellos el *Mycobacterium tuberculosis,* el cual al ser inoculado en ratas produce lesiones articulares que simulan el proceso de AR. Estas teorías no han podido ser confiremadas plenamente, no obstante, la inoculación del Mycobacterium tuberculosis en animales de laboratorio sirve para la evaluación experimental de drogas virtualmente útiles en esta enfermedad. En lo que respecta a la predisposición genética, esto sí ha podido confirmarse, ya sea por el seguimiento estadístico de familias afectadas, así como la elevada concordancia a desarrollar AR en gemelos monocigóticos, y la detección y asociación con antígenos de histocompatibilidad (HLA) como por ejemplo, el HLADR4 en la raza blanca, que sirve como marcador de gravedad de la enfermedad.

Al respecto, la activación de linfocitos T que ocurre en los pacientes nos habla del reconocimiento del antígeno asociado al HLA. De esta manera se forma un complejo (antígeno, HLA y receptores de linfocitos T). La llegada del antígeno hace que los macrófagos lo identifiquen y lo trasladen hacia los linfocitos T, los cuales paralelamente fabrican clones de linfocitos B. Como consecuencia de su activación, el sistema linfocitario estimula a las células plasmáticas, para la secreción de anticuerpos, entre los que destacan el factor reumatoide y los anticuerpos anticolágeno.

Al momento que se activan los linfocitos T, se activa la producción de interleukinas (IL-2, IL-4), γ-interferón, factor quimiotáctico de monocitos, y los factores inhibidores de la migración de macrófagos y leucocitos. En el líquido sinovial se activa la IL-1, así como el sistema del complemento, quininas, coagulasas y enzimas fibrinolíticas. La activación de la coagulación determina la formación de fibrina. Los mediadores clásicos de la inflamación estimulan la proliferación de células sinoviales, y en las capas más profundas los fibroblastos producen mayor cantidad de tejido conectivo. Paralelamente se estimula la angiogénesis y se activan los osteoclstos (vía prostaglandinas o monocitos). Ambos procesos contribuyen a la reabsorción de calcio y deterioro articular.
Por su parte los factores quimiotácticos liberados durante la activación del compemento así como las linfoquinas de las células T y el leucotrieno B4, hacen que los polimorfonucleares sean atraídos hacia la escena del proceso inflamatorio, especialmente hacia el líquido sinovial, donde fagocitan los complejos autoinmunes, autodestruyéndose. En esto último colaboran también enzimas lisosomales, mientras que la liebración de radicales libres complica aún más el panorama. Solo la prostaglandina E-2 (PGE-2) juega un rol benéfico, ya que inhibe la proliferación de células sinoviales y es antioxidante.
Útimamente ha cobrado relieve la actividad del factor de necrosis tumoral (FNT). Se trata de un mensajero de proteína producido por macrófagos y sinoviocitos presentes en el revestimiento sinovial, capaz de iniciar la reacción inflamatoria así como de perpetuarla. Este FNT puede ser detectado en el líquido de las articulaciones afectadas así como en el suero de los pacientes. Ciertas citoquinas (por ej. IL-1) como endotoxinas pueden estimular a los macrófagos para que produzcan FNT. Una vez producido, el FNT estimula la producción de metaloproteinasas (elementos deletéreos para el cartílago), así como IL-1, la cual a su vez, puede activar las células osteoclásticas del hueso, colaborando con la degradación del mismo.

Sintomatología



La misma está referida a la parte articular y a la extraarticular. Los síntomas asociados a la **parte articular** están determiandos por *dolor, inflamación, rubefacción, rigidez matinal* e *imposibilidad o incapacidad funcional* para realizar movimientos de las zonas afectadas. La rigidez de la membrana sinovial, el engrosamiento de la cápsula articular y el líquido sinovial sometido a la presión inflamatoria, son decisivos a la hora de generar la rigidez característica. Al ser una afección que ataca articulaciones de manera simétrica, ello provoca que la sintomatología sea generalmente en ambos lados del cuerpo y con características algésicas bastante similares.
Respecto a los síntomas **extraarticulares**, los mismos dependen del tejido o aparato afectado. A *nivel cardíaco* pueden aparecer pericarditis y en mucha menor medida endocarditis (con afectación de válvula aórtica) y miocarditis. A nivel pulmonar puede aparecer derrame pleural (lo más frecuente) y en menor medida nódulos en parénquima, neumonitis intersticial y tos seca. A *nivel renal p*ueden afectarse ambos riñones por la farmacoterapia propia de la enfermedad, así como por la aparición de amiloidosis. La proteinuria no es infreceunte. A *nivel ocular* puede generarse sequedad de córnea y conjuntiva, epiescleritis o escleritis o una uveítis anterior granulomatosa. Otras manifestaciones hallables en AR: neuropatías, fiebre, anorexia, pérdida de peso, vasculitis, etc.
La mayoría de los pacientes diagnosticados manifiestan fluctuaciones en el curso crónico de la enfermedad, con períodos de reminiescencia de los síntomas o exacerbaciones marcadas. Son muy pocos los pacientes que obtienen una remisión permanente. El daño estructural a las articulaciones se produce tempranamente y de un modo agresivo en los dos primeros años, llevando a cambios radiológicos y patológicos de las articulaciones, incluida la elevación de la expresión de citocinas.

Articulaciones afectadas

En general se puede decir que la AR afecta cualquier articulación diartrodial, pero lo hace especialmente en manos (metacarpofalángicas e interfalángicas proximales), y en menor medida en hombros, codos, cadera y rodillas. Las lesiones en manos son características, apareciendo en muchas ocasiones la llamada “mano en ráfaga de viento”. La columna vertebral puede afectarse en un bajo porcentaje de casos, siendo más frecuente la articulación atloaxoidea. La hipertrofia sinovial en la región del carpo puede afectar al nervio mediano y dar signos parestésicos. En un 30% de casos pueden aparecer nódulos reumatoideos los cuales desarrollan preferentemente en sacro, antebrazo y codo, tobillo, tendones, vaina de flexores (dando los típicos dedos en martillo), etc. La AR puede coexistir con artrosis en el mismo paciente.



TABLA 1
Articulaciones más frecuentemente afectadas en la artritis reumatoide

	Artritis reumatoide de inicio	Artritis reumatoide tardía
Metacarpofalángicas	52 %	87 %
Muñecas	48 %	82 %
Interfalángicas proximales	45 %	63 %
Metatarsofalángicas	43 %	48 %
Hombros	30 %	47 %
Rodillas	24 %	56 %
Caderas	18 %	53 %
Codos	14 %	21 %

Diagnóstico

El mismo se basa en el examen clínico del paciente, la radiología y los exámenes de laboratorio. En lo referente al ***examen clínico***, una rigidez articular matinal mayor a 30 minutos y que persiste al menos durante 60 días suele ser un dato muy importante. La afectación simétrica y la observación de nódulos y desviaciones o deformaciones en manos, también lo es. A nivel de ***laboratorio***, suele aparecer anemia discreta (normocrómica, normocítica), leucocitosis leve, aumento de la velocidad de sedimentación, factor reumatoide positivo, incremento de las alfa-2 globulinas en el proteinograma, proteína C reactiva (+), anticuerpos antinucleares (+) en el 20-25% de casos, mientras que el resto de parámetros suelen estar normales.

A nivel ***radiológico***, se puede observar hipertrofia sinovial y derrame articular; radiolucencia en el hueso yuxtaarticular debida a osteopenia, pinzamiento de las interlíneas que separan los dos huesos de una articulación, pérdida en la alineación de las articulaciones (por subluxación e inflamación local) y erosiones o geodas intraóseas (dato muy patognomónico de AR). La toma por artrocentesis de líquido sinovial no proporciona datos importantes, más allá de los elementos inflamatorios alterados.



Tratamiento Convencional

La *aspirina* suele ser uno de los principales fármacos que se prescriben en AR. Se recomienda iniciar con dosis de 0,6 a 1 g, cuatro veces al día, junto a las principales comidas y antes de acostarse. La dosis se suele ir incrementando hasta que comiencen los efectos tóxicos, pudiendo alcanzarse como dosis final entre 3 y 6,5 g/día. Es por todos conocido el daño a nivel gástrico que produce la aspirina, en especial en tomas prolongadas como ocurriría frente a un paciente con AR. De ahí que suela asociarse algún protector gástrico de manera simultánea. Otros AINE (indometacina, inhibidores de COX-2, diclofenac, ibuprofeno) pueden resultar benéficos para mitigar el dolor, pero en ningún caso actúan sobre el curso de la enfermedad.

La adición de fármacos inmunosupresores como el *metotrexate* puede ser útil en el inicio de la enfermedad y como fármaco de segunda línea, pero sus efectos adversos son muy limitantes en el largoplacismo de toma. Otros productos como la *penicilamina*, *sales de oro,glucocorticoides, sulfasalacina, azatioprima, ciclofosfamida, hidroxicloroquina* o la *leflunamida*, suelen aparejar efectos adversos severos, en muchos casos más graves que el propio curso de la AR . El *etanercept* y el *adalimumab* (antagonistas del factor de necrosis tumoral) se han constituido en fármacos novedosos, aunque los resultados son inciertos hasta el momento, y generalmente se prescriben cuando las otras terapias han fallado. El *rituximab* (anticuerpo monoclonal) tiene su "target" de actividad sobre los linfocitos B, pero no todos los pacientes experimentan mejorías con esta droga.

Tratamiento Fitoterápico

A pesar de conocerse mejor la etiopatogenia de la AR, los tratamientos actuales como hemos visto están lejos de dar las satisfacciones esperadas, e incluso los efectos adversos que provocan suelen ser el máximo limitante a la hora de recomendarlos. De ahí que la investigación se esté centrando actualmente en la posibilidad de incorporar productos de origen natural, que en muchos casos están dando muy buenas respuestas con un grado infinitamente menor de efectos adversos o tóxicos.

Incienso (*Boswellia serrata* Roxb.): Se trata de un arbusto originario de las zonas tropicales de Asia (Arabia) y subdesérticas litorales del noreste de África (Etiopía y Somalía). La droga vegetal está constituida por la gomorresina molida del tronco, la cual se recoge a través de incisiones o ranuras durante todo el año. El exudado de la corteza presenta una fracción gomosa ácida (27-35%) y otra resinosa (60-70%) que da lugar al aceite esencial (3-10%) con abundantes hidrocarburos terpénicos, triterpenos *(ácidos alfa, beta y gamma-boswéllicos),* cetonas y sesquiterpenos.



Los ácidos triterpénicos pentacíclicos, como los ácido *alfa y beta-boswélicos* y sus ketoácidos derivados, serían los componentes responsables de la actividad antiinflamatoria, al inhibir la vía clásica del complemento con un 100% de efectividad. Estudios *in vivo* realizados con extractos de *incienso* demostraron reducir significativamente la degradación de glucosaminoglicanos en contraposición al efecto deletéreo producido por *ketoprofeno* y *ácido acetil-salicílico.*
Un estudio doble ciego realizado con extractos de *Boswellia serrata* sobre 175 pacientes afectos de artritis reumatoidea demostró promover mejorías estadísticamente significativas con extractos estandarizados de esta especie, a lo largo de 3-4 semanas de tratamiento. Otro estudio no controlado con placebo, realizado en Alemania sobre 260 pacientes con artritis reumatoidea y que no respondían satisfactoriamente al tratamiento convencional, demostraron mejorías importantes en cuanto a la reducción del dolor, inflamación y rigidez matinal. El producto se administró en forma de cápsulas (400 mg por cápsula) a razón de 3 cápsulas, 2-3 veces al día de un extracto estandarizado de *B. serrata.* Varios de los pacientes pudieron reducir las dosis de los fármacos recetados para su artritis. Estudios posteriores realizados en India también sobre animales, demostraron que la ingestión de extractos alcohólicos deterpenados de *incienso* descendían la migración e infiltrados de leucocitos polimorfonucleares, disminuyendo a la vez la síntesis primaria de anticuerpos. En casos de procesos inflamatorios se recomiendan 400 mg de extracto etanólico estandarizado por vía oral, 3 veces al día. Existe en el mercado norteamericano un producto elaborado con el extracto etanólico estandarizado de *Boswellia serrata* (Boswellin) con una valoración del 60-65% de *ácido boswéllico.*



Onagra (*Oenothera biennis* L.): Se trata de una planta oriunda de Norteamérica, de la cual se emplean las semillas, obteniéndose por expresión en frío el *aceite de onagra.* En cuanto al aceite esencial (14-20%), el mismo está compuesto por ácidos grasos esenciales: *cis-linoleico* (65-80%), *cis- -linolénico* (2-16%), *ácido palmítico* (7-10%), *ácido esteárico* (1,5-3,5%) y *ácido oleico* (6-11%). También presenta compuestos insaponificables como el *-sitosterol* (mayoritario) y *citrostadienol.* En estudios doble ciego *versus* placebo se pudo constatar al cabo de 24 semanas de tratamiento, una mejoría en los síntomas dolorosos articulares y una reducción en las necesidades de toma de antiinflamatorios en los grupos tratados con 1,4 g diarios de *ácido γ-linolénico,* aunque no se detectaron cambios serológicos en los parámetros habituales de control de

la evolución de esta enfermedad. Es importante tener en cuenta que algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas como la *indometacina* o la *aspirina* entre otras, inhiben la conversión del ácido *dihomo- -linolénico* en PGE1. Asimismo los corticoides bloquean el paso de *ácido linoleico* a *ácido -linolénico.* Los beneficios con el aporte de este ácido se observan, en promedio, entre las 6 y 12 semanas de haber comenzado con el tratamiento.

Borraja *(Borago officinalis* L.): De esta planta se utiliza su aceite esencial, el cual contiene entre otros componentes, el ácido *-linolénico,* siendo por tal caso su actividad similar a la de onagra. Un primer estudio llevado a cabo sobre 37 pacientes con artritis reumatoidea, a los cuales se les administró 1,4 g/día de aceite de *borraja*, determinó una reducción del dolor muy significativa en el 45% de los casos y un descenso en el índice de articulaciones inflamadas del orden del 41%. Un segundo estudio abarcó 56 pacientes con artritis reumatoidea, quienes recibieron 2,8 mg de *ácido gama-linolénico* diario. Al finalizar el estudio el grupo activo obtuvo mejorías estadística y clínicamente significativas.



Cúrcuma *(Curcuma longa* L.): En un estudio doble-ciego efectuado en 18 pacientes con artritis reumatoidea, se pudo observar que la administración de 1200 mg de *curcumina* diarios brindaba efectos antiinflamatorios equivalentes al grupo que recibió 300 mg/diarios de *fenilbutazona.* La vía inyectable local sobre los focos reumáticos demostró ser superior a la vía oral. Otro ensayo similar a doble ciego versus placebo, demostró que la administración de *curcumina* (450 mg 3 veces al día) en 13 pacientes afectos de inflamaciones pelvianas post-quirúrgicos, resuelve los síntomas dolorosos y edematosos de manera similar a 300 mg diarios de *fenilbutazona*.
Entre los mecanismos de acción se cita la inhibición sobre enzimas lisosomales *(fosfatasa ácida* y *catepsina D)* como así también la inhibición sobre la peroxidación lipídica, catalogada por Blake en 1989 como una de las formas de producción de artritis reumatoidea. Para lograr un efecto antiinflamatorio eficaz, se recomienda una dosis de 500 mg de *curcumina*, 3 veces al día. Dicha dosis equivale al consumo de de 8 a 60 g de *cúrcuma*, 3 veces al día, una cifra impensable para un consumo diario.

Uña de Gato *(Uncaria tomentosa* [Willd.] DC: Esta liana amazónica ha demostrado poseer muy buenas propiedades antiinflamatorias, a partir de varios de sus alcaloides oxindólicos. Entre los mecanismos de acción se ha postulado la actividad inhibitoria sobre el factor TNF-alfa, sobre la prostaglandina E_2 y la actividad antioxidante. En dos estudios piloto, doble ciego, se evaluó la eficacia de un extracto micropulverizado de *uña de gato* (600 mg/día) en pacientes con artritis reumatoidea, reumatismo extraarticular y osteoartritis. Los resultados preliminares han arrojado mejorías clínicamente significativas en el grupo *Uncaria* respecto a los grupos placebo.

Otras especies de interés: Un preparado europeo denominado Phytodolor compuesto por extractos de la corteza de *Fraxinus excelsior* (**fresno**), inflorescencias de *Solidago virgaurea* (**vara de oro**) y corteza y hojas de *Populus tremula* (**álamo tembloroso**), ha demostrado la efectividad del producto tanto en pacientes con artritis reumatoidea como con osteoartritis y enfermedades reumáticas de diversa índole, de manera equivalente a compuestos tradicionales para cada proceso en particular, pero con menores reacciones adversas o secundarismos. Se ha comprobado que los extractos hidroalcohólicos de la mezcla de estas tres especies actúan inhibiendo por un lado a la *dihidrofolato-reductasa* (de manera similar a compuestos AINE y metrotexate) y a la *mieloperoxidasa*, enzima liberada por los granulocitos y activadora del *ácido hipoclórico*, uno de los agentes destructivos en las estructuras articulares.



Estudios preliminares dieron cuenta de los beneficios de las semillas de ***lino*** *(Linum usitatssimum)* en pacientes con artritis reumatoidea, en lo atinente a la reducción del dolor y síntomas asociados (30% aproximadamente). En efecto, las semillas de lino demostraron reducir dos citoquinas involucradas en el proceso de esta enfermedad: *IL-1β (interleuquina 1-beta)* y el *TNF-α (Factor de Necrosis Tumoral-alfa).* La reducción de ambas citoquinas fue del 74% y 80% respectivamente.
El rizoma de ***jengibre*** *(Zingiber officinale)* es otra especie interesante para ser evaluada en AR. En un estudio doble-ciego realizado en Dinamarca que comprendió 56 pacientes reumáticos, 28 de los cuales presentaban artritis reumatoidea, más del 75% obtuvo alivio sintomatológico, en especial referido a la atenuación del dolor y

contracturas musculares, sin experimentar efectos indeseables. Un estudio previo efectuado por el mismo grupo de investigadores sobre 7 pacientes con artritis reumatoidea había mostrado similares resultados. Por otra parte, extractos de *jenjibre* demostraron en cultivos mixtos de linfocitos un efecto inmunosupresor, por disminución en la producción de IL-2. Otros estudios realizados sobre cultivos de células monocíticas, dan cuenta que el extracto etanólico de raíz de *jenjibre,* en altas dosis, disminuye la secreción de citoquinas (IL-1 e IL-6). Los extractos etanólico y metanólico de la raíz de *jengibre* han demostrado poseer una fuerte actividad antioxidante, lo cual contribuye a frenar el proceso de deterioro articular. De hecho, ratas alimentadas con *jengibre* evidenciaron una disminución de la peroxidación lipídica, con aumento de la actividad de enzimas antirradicalares como la *superóxido dismutasa* (SOD), *catalasa* y *glutatión peroxidasa*. Esta actividad demostró ser similar a la evidenciada por 100 mg/k de *ácido ascórbico.*

Referencias

- Broadhurst C. and Duke J. (1998). An extract from the frankincense tree help case arthritis pain. *Herbs for Health*. Pp. 20. Jannuary/February.
- Carretero Colomer M. (2007). Artritis reumatoidea. Nuevas persapectivas farmacológicas. *OFFARM*. 26(4): 124-5.
- Carretero Colomer M. (2005). Factor de Necrosis Tumoral. *OFFARM*. 24 (3): 103-5.
- Castañeda O.; León G.; León D.; Calvo A.; Castillo S.; Chávez J.; Escalante J., *et al*. (1997). Uña de gato vs. placebo en artritis reumatoide. Conferencia. Simposio de Uncarias. INMETRA. Ministerio de Salud. Perú.
- Caughey G.; Mantzioris E.; Gibson R.; Cleland L. and James M. (1996). The effect on human tumour necrosis and interleukin-1. Production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil and fish oil. *Am. J. Clin. Nutr*. 116: 221-8.
- Chih Peng C.; Jan Yi C.; Fang Yu W. and Jan Gowth C. (1995). The effect of Chinese medicinal herb *Zingiberis* rhizoma extract on cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Ethnopharmacol*. 48: 13-9 .
- Deodhar S.; Sethi R. and Srimal R. (1980). Preliminar study on antirheumatic activity of curcumin. *Indian J. Med. Res*. 71: 632-4.
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A. (1992). Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. 63 (1): 3-31.
- Khanom F.; Kayahara H. and Tadasa K. (2000). Superoxide-scavenging and prolyl endopeptidase inhibitory activities of Bangladeshi indigenous medicinal plants. *Biosci Biotechnol. Biochem.* 64 (4): 837-40.
- Klein Galczinsky C. (1999). Pharmacological and clinical effectiveness of a fixed phytogenic combination trembling poplar *(Populus tremula),* true goldenrod *(Solidago virgaurea)* and ash *(Fraxinus excelsior)* in mild to moderate rheumatic complaints. *Wien Med. Wochenschr*. 149 (8-10): 248-53.
- Leventhal L., Boyce E. and Zurier R. (1993).Eficacia del ácido gamma-linolénico en artritis reumatoidea. *Ann. Intern. Med*. 119 : 9. Noviembre.
- Li W. (1991). *Evening primrose oil. Pharmac. J.* 246: 670-6.
- Lozano J. (2001) Artritis reumatoidea I. Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. *OFFARM.* Setiembre 2001. Pp. 94-100.
- Lozano J. (2001). Artritis reumatoidea II. Tratamiento. *OFFARM*. Octubre 2001. Pp. 98-104.
- Mur E, Hartig F, Eibl G, Schirmer M. (2002). Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 29 (4): 678-81.
- Olin B. (Ed) (1993). *Evening primrose.* Lawrence Review of Natural Products. November.
- Oonishi H.; Sugyama M. and Shimizu M. (1992). Preparation of gingerol derivatives as interleukin - 1 formation inhibitors for therapeutic use. *Japan Kokai Tokyo Koho J*. 127: 9.
- Pérez C.; Calvo F.; Silicani A.; Romero F.; Visaga M.; Calvo A. y Berrocal A. (1997). Evaluación de *Uncaria tomentosa* en reumatismo extraarticular y osteoartrosis. Conferencia. Simposio de Uncarias. INMETRA. Ministerio de Salud. Lima, Perú.
- Piscoya J.; Rodríguez Z.; Bustamante S.; Okuhama N.; Miller M. and Sandoval M. (2001). Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis. Inflamm. Res.* 50 (9): 442-8
- Sandoval M.; Charbonnet R.; Okuhama N.; Roberts J.; Krenova Z. and Trentacosti A. (2000). Cat's claw inhibits TNFalpha production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radic Biol. Med*. 29 (1): 71-8.
- Sandoval M., Okuhama N., Zhang X., Condezo L., Lao J., Angeles' F., Musah R., Bobrowski P., Miller M. (2002). Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw *(Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis)* are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine* 9(4):325-37.
- Satoskar R.; Shah S. and Shenoy S. (1986). Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin in patients with post-operative inflammation. *Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol*. 24 (12): 651-4.

- Sharma M.; Khajuria A.; Kaul A. et al. (1988). Effects of salai guggal extract of *Boswellia serrata* on cellular and humoral immune responses and leucocyte migration. *Agents and Actions*. 24 (1-2): 161-4.
- Sharma M.; Bani S.; Singh G. et al. (1989). Anti-arthritic activity of boswellic acid in bovine serum albumi-induced arthritis. *Intern. J. Inmunopharmacol* 6: 647-52.
- Srivastava R. and Srimal C. (1985) *Indian J. Medicine Res.* 81: 215.
- Srivastava K. *et al.*: (1989). Ginger and rheumatic disorders. *Medic. Hipoth*. 29: 25-8.
- Srivastava K. (1992). Ginger in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Medic. Hypoth*. 39 (4): 342-8.
- Strehl E.; Schneider W. and Elstner E. (1995). Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior, Populus tremula* and *Solidago virgaurea. Arzn. Forsch.* 45 (2): 172-3.
- Von Kruedener S.; Schneider W. and Elstner E. (1996). Effects of extracts from *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior* on various myeloperoxidase systems. *Arzn. Forsch*. 46 (8): 809-14.
- Zhou Y. and Xu R. (1992). Antioxidative effect of Chinese drugs. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 17 (6): 368-9.
- Zurier R.; Rossetti R.; Jacobson E.; De Marco D.; Liu N.; Temming J.; White B. and La Posata M. (1996). Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism.* 39 (11): 1808-17.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD



Definición

Definimos como *ansiedad* al estado emocional en el que se experimenta una sensación de angustia y desesperación permanentes, por causas no conocidas a nivel consciente. Representa una reacción a una amenaza real o imaginaria, un sentimiento general de intranquilidad o temor, que puede afectar a personas de todas las edades y sobretodo a aquellas que están sometidas a una tensión familiar o laboral constante. También a aquellas que han arraigado en sus patrones conductuales un sentido de perfeccionismo hacia todo lo que hacen y dicen (exceso de responsabilidad).

Causas

La *ansiedad* puede tener un curso agudo o crónico, siendo más frecuente en mujeres. Los desórdenes que aparecen pueden ser de orden fisiológico y/o psicológico, dependiendo en este último caso de desajustes del propio sistema nervioso autónomo. La reiteración de situaciones de estrés en un paciente con ansiedad (sensación de inseguridad, temor a asaltos o accidentes, inseguridad laboral) pueden terminar ocasionando un *ataque de pánico* (ver más adelante).
Desde causas conocidas a traumas subconsciente no exteriorizados (traumas de guerra o de la infancia, amores ocultos, insatisfacción sexual) pueden constituirse en una causa de ansiedad. Ocasionalmente la ansiedad puede ser consecuencia de efectos adversos de medicamentos (abuso de sustancias psicoactivas, anfetaminas), trastornos endócrinos, enfermedades cardiovasculares, etapas post-adicitivas (al dejar el tabaco, drogas, alcohol), etc. Asimismo, puede la ansiedad ser un síntoma del sindrome depresivo.

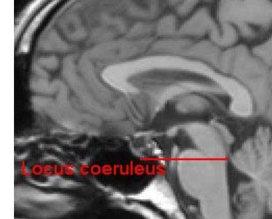
Datos Epidemiológicos

Se estima que el 56% de la población general presenta más de un trastorno de ansiedad. De ellos se estima que el 2,3% ha tenido *ataques de pánico*, un fenómeno creciente en estos últimos 5 años en la Argentina. Un estudio coordinado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) efectuado en 25.916 sujetos distribuidos en centros de atención primaria de 14 países, reveló que la incidencia de ansiedad general es del 7,9%, en tanto que los ataques de pánico constituyen el 1,1% de los casos.
Las estadísticas indican que un 8,8% de las personas ha tenido en el último año uno de los trastornos de ansiedad más frecuentes, conocido como *fobia simple*. En cambio, un 8% de la población ha padecido un trastorno de ansiedad más importante: la llamada *fobia social*. Por último, el 2,8% ha desarrollado *agorafobia* sin pánico (la *agorafobia* consiste en la aparición de ansiedad en el individuo, cuando se encuentra en lugares o situaciones donde escapar puede resultar difícil, o donde, en caso de aparecer una crisis de angustia, pueden no disponer de ayuda).
En Estados Unidos, los trastornos de ansiedad resultan muy frecuentes representando casi un 30% de los costos totales de salud mental, a lo que debe sumarse los costos económicos derivados en ausencias laborales.

Fisiopatología

Entre las hipótesis que se manejan como causales de ansiedad, las teorías neurobiológicas son las que han suscitado el mayor interés, y se basan en desórdenes neuroquímicos, influenciados por factores genéticos y ambientales, involucrando a los circuitos sinápticos y sus mediadores químicos: noradrenalina, serotonina, dopamina y ácido gamma-amino butírico (GABA).

Se ha comprobado que existe una estrecha relación entre la noradrenalina y la etiopatogenia de los trastornos de ansiedad, ya que los episodios ansiosos agudos que experimentan los enfermos son idénticas a los producidas por una descarga adrenérgica. La administración de adrenalina a ratas, genera respuestas de miedo, con manifestaciones autonómicas prominentes, derivadas del estímulo del *locus coeruleus* (núcleo ubicado en el tallo cerebral) y que representa la principal fuente de noradrenalina en el sistema nervioso central. Ante destrucción experimental del *locus coeruleus*, se suprime por completo los sistemas de alarma en el animal.



En pacientes con trastorno de *pánico*, la administración de agonistas ß-adrenérgicos periféricos o antagonistas del receptor α-2 adrenérgico central (que tiene propiedades inhibitorias sobre los circuitos noradrenérgicos), produce manifestaciones similares a un ataque típico. En cambio, el suministro de *clonidina* (agonista del receptor α-2 adrenérgico), mejora las manifestaciones clínicas de la enfermedad. De ello se desprende que en crisis de pánico pueda coexistir una falla en la regulación del sistema adrenérgico, el cual se torna hiperactivo en forma episódica o permanente.

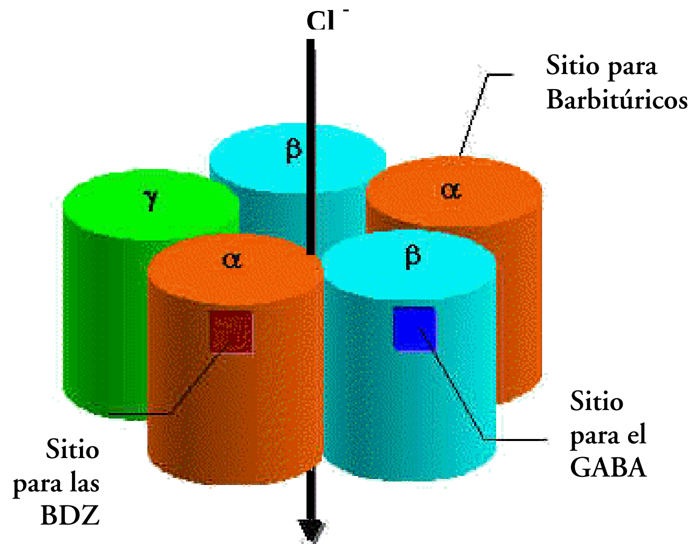
Una segunda teoría vincula los trastornos de pánico a alteraciones en la ventilación pulmonar. Al respecto, si se administra por perfusión durante 20 minutos 10 cc/kg (0,5 molar) de *lactato sódico,* se produce en el 50-75% de los pacientes con antecedentes previos, la aparición de síntomas similares al ataque de pánico, cuya duración e intensidad es variable. Esta respuesta no se observa (o solo aparece en un 10% de casos), por ejemplo, cuando se suministra el *lactato sódico* a personas normales o con otros trastornos psíquicos. Al repecto, el lactato induciría cambios secundarios en el metabolismo ácido-básico del sistema nervioso central, y por otra partte, se comporta como un estimulador del aparato respiratorio.

De esta manera, el grado de hiperventilación que se produce tras la administración de lactato sería determinante en la aparición de la crisis. Así, los pacientes que hacen hiperventilaciones crónicas, están más expuestas a padecer crisis de ansiedad y ataques de pánico. Si experimentalmente forzamos a pacientes con antecedentes ha realizar hiperventilaciones voluntarias, las crisis de angustia se reproducen en un 50-60% de los casos, lo cual es indicativo que la disminución en la presión parcial de CO_2

Los pacientes con ansiedad también han demostrado exhibir una disfunción en el sistema serotoninérgico, el cual está fuertemente vinculado al núcleo del rafé dorsal, principal fuente de serotonina, y que a su vez establece amplias conexiones con la corteza cerebral, sistema límbico, tálamo, hipotálamo y ganglios basales, ejerciendo una influencia marcada sobre la conducta y los estados de ánimo. Esto pudo constatarse mediante el uso de medicamentos como buspirona o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los cuales actúan sobre el sistema serotoninérgico y poseen claros efectos ansiolíticos.

No obstante, es probablemente el circuito gabaérgico (correspondiente al ácido gamma-aminobutírico) el que mayor incidencia pueda tener en casos de ansiedad. Este neurotrasmisor produce efectos inhibidores sobre las sinapsis serotoninérgicas y noradrenérgicas, al acoplarse a un receptor específico, llamado precisamente receptor GABA-A. Una vez producido ello ingresa el ión cloro al interior celular generando una hiperpolarización de la membrana, lo que ocasiona una disminución en la excitabilidad de la misma. Esto puede demostrarse mediante el suministro de benzodiacepinas, agentes farmacológicos que actúan como agonistas del receptor GABA. En este sentido, la utilización de *flumazenil* (un antagonista de los mismos receptores) produce síntomas de ansiedad.

El receptor GABA-A está conformado por cinco subunidades proteicas, organizadas de tal manera que delimitan un canal que atraviesa la membrana y que, debido a sus propiedades, permite específicamente el pasaje de iones cloruro (Cl^-) al interior de la célula. Cuando el GABA se une al receptor, el canal se abre y permite la circulación de Cl^-. La unión de las benzodiazepinas con el receptor GABA-A tiene lugar en una zona del receptor diferente de la correspondiente al ácido gtamma-aminobutírico. Mediante un cambio de conformación en las proteínas del receptor (efecto alostérico), la unión de las benzodiazepinas da lugar a un incremento en la acción del GABA y, por lo tanto, a un aumento del pasaje de Cl^- por su canal. EI resultado es un aumento en la diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior celular (hiperpolarización), lo que frena la transmisión del impulso nervioso. Esto parece explicar el efecto ansiolítico de las benzodiazepinas.



La mayoría de los expertos señala que los pacientes con trastornos de ansiedad permanecen en estado de hipervigilancia y tensión interna, similar a lo observado en animales sometidos a circunstancias de riesgo, estando involucrados en ello el *locus coeruleus* y *núcleo del rafe dorsal.* Finalmente, cuando el sujeto ya está en contacto con el estímulo agresor, se activan la *amígdala cerebral* y el *hipotálamo medial* lo que produce una serie de procesos neuroquímicos, responsables de síntomas somáticos y cambios de comportamiento que exhiben estos individuos.

Clasificación

Existen diferentes tipos de ansiedad, las cuales constituyen entidades propias con caracteres diferentes cada uno:

Trastorno Obsesivo-Compulsivo: Las *obsesiones* están determinadas por medio de pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes, que suelen acompañar cada acto de la vida, y en la cual el sujeto es conciente del hecho, a pesar que parezca ignorarlo. En respuesta a ello, el sujeto realiza actos compulsivos, de ahí que la entidad se conozca como trastorno obsesivo-compulsivo. Las *compulsiones* están representadas por determinados comportamientos (cuidado del cabello, aseo de manos, limpieza de la casa, vigilar la retaguardia) o actos mentales (rezar, hablar solo, contar) de carácter reiterativo y que surge como respuesta a una obsesión o como carácter ritual. Con este tipo de conductas el sujeto busca impedir o trabar algún acontecimiento negativo que podría sucederle, y en su afán de lograrlo, comete excesos muy notorios para quienes le rodean.

Fobia Social: Está determinada por un temor excesivo y persistente producido por situaciones sociales o actuaciones en público, en las que el individuo se ve expuesto frente a personas que no pertenecen a su entorno íntimo. Se vislumbra como aquella persona que debe improvisar un discurso en un gran escenario, donde experimenta una sensación de sojuzgamiento extremo en cada palabra o ademán que realice durante el acto, y en el que impera un miedo vergozante ante la posibilidad de quedar en situación de ridículo.



El *fóbico social* es un sujeto que experimenta estar siendo examinado reiteradamente, y por ende trata de evitar todo contacto externo con sus relaciones, generando excusas inverosímiles ante invitaciones a fiestas, ceremonias, aniversarios, etc. Y si llegara el caso, logra acudir al lugar, en breve tiempo padecerá síntomas de incomodidad que le excusarán de seguir estando allí. Estas situaciones alteran su rutina diaria y su desarrollo a nivel laboral, sentimental y social.

<u>Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)</u>: En estos casos se observa un cuadro de ansiedad y preocupación extrema sobre diversos aconteceres de la vida diaria, muy difíciles de contrarrestar para quien lo padece, a pesar que el entono intente minimizarle la situación. Los síntomas involucrados en el TAG suelen estar representados por inquietud, impaciencia, irritabilidad, fatiga fácil, falta de concentración, inhabilidad para relajarse, irritabilidad, tensión muscular, alteraciones del sueño (dificultad para conciliar o mantener el sueño o despertarse cansado).
Los pacientes con TAG experimentan vivir en alarma permanente, aún en ausencia de hechos que presuman que ocurra algo negativo. Viven pendientes de su salud, de los aconteceres económicos y laborales y más allá de presentar buena salud, buen nivel socioeconómico y un buen trabajo, nunca disfrutan de ello, a pesar que por momentos entienden su excesiva preocupación sin fundamentos.

Trastorno de Pánico: Conocido también por su sigla en inglés *"panic attack"*, se trata de ataques de ansiedad explosivos, inesperados y recurrentes, determinados por miedo intenso que llevan a la desesperación del sujeto, y que acompaña de una serie de síntomas característicos cuyo inicio es repentino y que no sobrepasan más allá de los primeros diez minutos de iniciado el cuadro. Generalmente requieren que alguien los sujete o maniate, debido a que pueden sufrir accidentes durante el ataque. Esos síntomas son:



- descontrol
- disnea
- escalofríos o sofocaciones.
- inestabilidad en la marcha
- mareos
- miedo a la muerte
- náuseas o molestias abdominales
- opresión precordial
- palpitaciones
- parestesias en miembros
- sensación de atragantarse (aún sin deglutir alimento),
- sensación de irrealidad o de estar separado de uno mismo (desfragmentación de la persona).
- sudoración
- temblores o sacudidas



Ya finalizado el cuadro de pánico, el sujeto logra tranquilizarse, pero en su mente persiste la idea de un nuevo ataque, y las secuelas que le pudo haber ocasionado la situación vivida. El ataque de pánico puede presentarse con o sin agorafobia (miedo insuperable a salir de casa, a estar entre la gente, viajar en medios de trasportes, ascensores, etc). En cualquiera d elos casos, el individuo suele recluirse para evitar pasar un mal trance.

Diagnósticos Diferenciales

Diversas entidades tienen la capacidad de ocasionar cuadros clínicos difíciles de distinguir de cuadros de ansiedad extremos o trastornos de pánico, entre los que se incluyen:

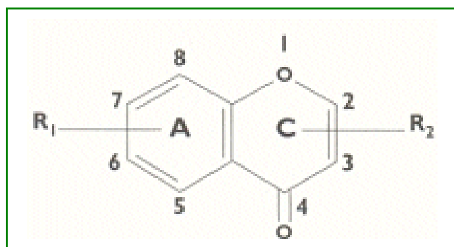
- Enfermedades cardiovasculares. En general las enfermedades cardíacas llevan al paciente a sentir dolor precordial, sensación de ahogo y de muerte inminente.
- Sindrome de abstinencia por drogas, tabaco o alcohol. En estos casos ayuda mucho el antecedente previo. El paciente siente angustia y descontrol por la falta de la sustancia adictiva.
- Toma de drogas simpaticomiméticas. Es lo que se observa con la toma de anfetaminas, donde prevalece una sensación de ansiedad extrema por momentos, que se compensa con hiperkinesia por parte del sujeto (se pone a lavar varias veces la ropa, a limpiar la casa o el auto aún estando limpios, etc).
- Cuadros de ansiedad en pacientes depresivos.

Tratamiento sintético de los trastornos de ansiedad

Durante décadas los trastornos de ansiedad han sido y siguen siendo tratados con moléculas sintéticas conocidas con el nombre de ***benzodiazepinas (BZD)***, las cuales actúan uniéndose con el receptor para el ácido gamma-aminobutírico (GABA), generando así la inhibición de la conducción del impulso nervioso en el sistema nervioso central. Entre las BZD más comunes destacan: *alprazolam, clobazam, clonazepam, clorodiazepóxido, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam*, por citar las más conocidas.
Uno de los graves problemas que suelen traer estas drogas, es su alta adictibilidad, ya que es muy común que una persona que toma benzodiacepinas diariamente, no pueda dejar de hacerlo en el largo plazo. Se ha comprobado que el uso repetido de estas sustancias produce tolerancia, dependencia física y psicológica, además de que la interrupción brusca de la administración prolongada se acompaña de un síndrome de abstinencia.
Entre los efectos colaterales de las benzodiacepinas se incluyen: sedación, somnolencia, disminución de la atención, pérdida de reflejos, amnesia anterógrada (olvido de hechos recientes, con conservación de la memoria de sucesos antiguos), disminución de la agudeza mental y de la coordinación muscular. Estos efectos se potencian con el alcohol. Por todo ello, estos pacientes no deben manejar automóviles ni maquinarias de precisión. Se han reportado ciertos efectos "euforizantes" de las BDZ, o de desinhibición, que quizás estén relacionados con la disminución de la ansiedad, y que en algunos casos han llevado a actos suicidas (precisamente por la pérdida de la inhibición). Otras acciones inespecíficas de las BDZ son: aumento de peso, dolor de cabeza, reacciones alérgicas cutáneas, irregularidades menstruales, alteraciones de la función sexual, etcétera.

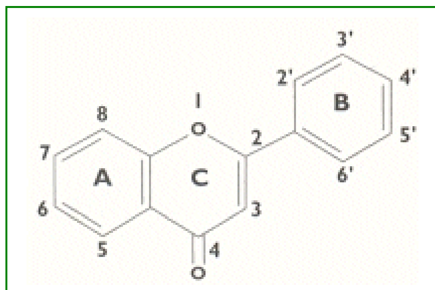
Tratamiento fitoterápico

Estudios neuroquímicos recientes han mostrado que el receptor del GABA incluye dentro de su estructura molecular, además del canal del cloro, sitios de reconocimiento para las benzodiazepinas y los barbitúricos (como pudo apreciarse en la figura de páginas anteriores); lo cual indica que a través de la historia, el ser humano fue desarrollando receptores hacia sedantes naturales que él mismo iba incorporando a través de la alimentación.
En 1985, el investigador hispano-norteamericano Ángel De Blas descubrió en el cerebro de mamíferos benzodiazepinas idénticas a las sintéticas. A continuación, él y otros científicos hicieron el mismo hallazgo en muchas plantas y productos vegetales y animales. Puede deducirse de ello que la evolución se había adelantado a la química orgánica, puesto que aquello que el hombre descubrió por casualidad en el laboratorio ya existía en la naturaleza. Prueba de ello es el hallazgo de melatonina en plantas del género *Scutellaria* y en *Hypericum perforatum*, tenazepam en *Solanum tuberosum* (papa), etc. Asimismo existen BDZ naturales en la leche materna.
A partir de estos hallazgos, la búsqueda de productos naturales con propiedades psicoactivas fue incrementándose con el correr de los años. Muy importante fue el hallazgo de dos científicos argentinos (Dres. Medina y Paladini) con muestras de extractos herbales de plantas nativas. La mayoría de las plantas examinadas contenían dos grupos de sustancias capaces de asociarse con los receptores cerebrales GABA-A: unas (grupo "a") no eran reconocidas por anticuerpos específicos antibenzodiazepínicos, mientras las otras (grupo "b") sí lo eran, y por lo tanto, debían ser por ello muy similares a las benzodiazepinas.
Mediante el examen espectroscópico se pudo identificar a los compuestos del grupo "a" como flavonoides (muy comunes en los vegetales), en los que desempeñan múltiples funciones: *coloración de flores y hojas, defensa antimicrobiana y contra depredadores, estimulación genética, antioxidante*, etc. Se estima que en el consumo de una alimentación variada, los humanos ingieren aproximadamente un gramo de flavonoides por día. La mayoría de los flavonoides conocidos derivan de una estructura química que se denomina *benzopirona*, compuesto propio de los flavonoides.



Estructura de la benzopirona.

En la figura se puede apreciar que el anillo **A** es un benceno, y el heterociclo asociado **C** es la denominada pirona. **R1** y **R2** representan a una variedad de substituyentes quimicos que pueden ubicarse en cualquiera de las posiciones indicadas por los números, lo que da origen a la gran variedad (más de 5000) de flavonoides conocidos.



Estructura de una flavona

Los flavonoides activos que se verán más adelante, derivan del núcleo flavona que, a su vez, se origina de la benzopirona a partir de la introducción de un anillo bencénico en la posición 2. En la figura se puede apreciar que la secuencia A.C.B, usada para designar a cada uno de los anillos, responde a una regla de nomenclatura orgánica que da preferencias a los anillos bencénicos.

DROGAS VEGETALES CON ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA E HIPNOSEDANTE

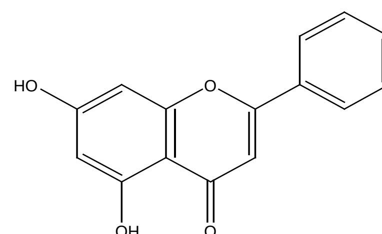
De todas las drogas vegetales estudiadas hasta la fecha, la mayoría de ellas demostró interactuar con los receptores GABA-A de manera similar a las benzodiacepinas, aunque con una potencia farmacológica entre 5-10 veces menor. Esta "aparente" desventaja, tiene en realidad un verdadero sentido terapéutico a favor de ellas. Sabemos por farmacología básica, que muchas veces para lograr activar un receptor, no necesariamente debemos atestar de mediadores químicos la sinapsis. Muchas veces basta un suave acople de una molécula en su receptor para desencadenar el mecanismo sedante. De ahí que se sostenga que "para matar hormigas, no se necesita una ametralladora". La droga vegetal suele producir un efecto ansiolítico suave, con la gran ventaja de no producir fenómenos de tolerancia o dependencia.
Claro está que la prescripción de una medicación siempre depende del tipo de paciente que tengamos enfrente y del grado evolutivo del proceso patológico. Ante ataques de pánico generalizados o situaciones de extremo estrés nervioso, indudablemente deberemos procurar administrar una benzodiacepina sintética para sacar adelante el cuadro. En cambio, ante nerviosismos simples, o como método preventivo de un ataque de pánico, podemos utilizar sedantes suaves de tipo vegetal.
Para un mejor conocimiento, resumiremos la actividad de las principales especies vegetales con actividad sedante.

Pasiflora o Pasionaria *(Passiflora coerulea* L. / *P. incarnata* L.): Se trata de una planta de origen americano presente en gran cantidad de farmacopeas, cuya droga está conformada por las sumidades aéreas tanto en floración como en fructificación. En nuestro país la más empleada popularmente es *Passiflora coerulea*, aunque la gran mayoría de estudios realizados con este género fueron hechos con la especie *P. incarnata.*



El efecto sedante atribuido por la medicina popular a esta planta no tuvo suficiente aval científico hasta fines de la década del 60' y principios del 70', a pesar que Pares en 1867 y posteriormente Stapleton, habían señalado este efecto en gran cantidad de pacientes. Entre las primeras experiencias realizadas con la fracción flavónica de *Passiflora incarnata* administrada en ratas por vía oral, se demostró que en estos principios activos radicaría la consabida acción sedativa, ya que disminuían el estado de excitación de los animales inducido por *cocaína.*
Por su parte, la administración de partes aéreas molidas de *Passiflora coerulea* en dosis de 150 mg/k vía i.p. produjo en el ratón una marcada disminución de su actividad espontánea respecto a los controles.
Un primer estudio doble ciego sobre 166 pacientes con problemas de ansiedad y/o insomnio demostró la utilidad del extracto de *Passiflora incarnata* en estos casos. En principio se creía que la actividad tranquilizante se debía a la acción de los alcaloides, pero estudios posteriores demostraron que los mismos (en especial el *harmano)* presentaban una acción estimulante del SNC, ya que pueden inhibir a la enzima *mono-amino-oxidasa* (MAO) e interaccionar con los receptores para las *benzodiacepinas*.
Más tarde se investigó la acción conjunta de la fracción flavónica y el alcaloide *harmano,* como copartícipes del efecto sedativo de la *pasiflora,* sin poderse llegar a establecer conclusiones definitorias.

Sin embargo, a partir de la década del 80' comienzan a conocerse en mayor profundidad los compuestos flavonósidos de esta planta. Se pudo demostrar que los flavonoides de *P. edulis* y *P. incarnata* administrados por vía oral a ratas, potencian la acción del *hexobarbital,* prolongando así el tiempo de sueño y disminuyendo notoriamente la motilidad, sin provocar incordinación motriz ni efectos miorrelajatorios.
Incluso la administración del extracto acuoso de las hojas de *P. edulis* y *P. incarnata* a ratones que previamente habían recibido *pentobarbital* potenció los efectos de éste, lo cual es típico en las sustancias depresores del S.N.C. Otra evidencia de actividad depresora se puede observar en ratas tras la administración de *P. coerulea* molida por vía i.p., mostrando un descenso significativo de la temperatura rectal de manera dosis-dependiente. Un reciente estudio dio cuenta que el extracto hidroetanólico de las hojas de *Passiflora alata* presenta en ratas efecto ansiolítico en dosis de 100 mg/k, lo cual representa el doble de la dosis necesaria para provocar el mismo efecto con *Passiflora edulis*.
Por su parte, el extracto hidroalcohólico en dosis de 400 g/k produjo efecto ansiolítico en ratas al igual que extractos etanólicos de *P. coerulea* y *P. incarnata* en dosis oral de 0,5 ml/100 g. En la búsqueda de sinergias ansiolíticas, años más tarde se pudieron observar las mismas combinando *pasiflora* con *kava-kava (Piper methysticum)* en ratas. A efectos de dilucidar el o los compuestos responsables del efecto ansiolítico, se pudo finalmente determinar que el flavonoide *crisina* sería el principal responsable de dicho efecto, ya que su estructura química es propia de las sustancias afines a los receptores GABA-A. De esta manera ejercería un efecto sedante similar al del *diazepam*, aunque diez veces menor, no ejerciendo acciones miorrelajantes. El efecto ansiolítico de *crisina* puede ser bloqueado por el antagonista benzodiacepínico *flumazenil.*



crisina

Estudios experimentales en ratas, han demostrado que la introducción de un átomo electronegativo en el núcleo flavónico de la *crisina* (por ejemplo *6-bromoflavona* o *bromo-3-nitroflavona)*, incrementa su efecto ansiolítico entre 30 y 100 veces más que el exhibido por *diazepam.* Asimismo, la *crisina* tendría efectos anticonvulsivantes relacionados con los receptores cerebrales benzodiacepínicos. Ensayoa realizados con extractos de *P. coerulea* demostraron ejercer aumento en la latencia de aparición de convulsiones en ratas tras inducción con *pentilentetrazol* a dosis de 100 mg/k vía i.p. Respecto a compuestos no flavónicos, el *maltol* y el *isomaltol* han exhibido una disminución del consumo de oxígeno a nivel de corteza cerebral, inhibición de la actividad motriz espontánea y acción anticonvulsivante en dosis de 0,5 g/k. Sin embargo, en las cantidades en que se presenta en la planta no parecería tener injerencia alguna.
La *pasionaria* presenta la cualidad de generar un sueño similar al fisiológico acompañado de un despertar rápido, sin embotamiento o *borrachera matinal.* Suele sinergizarse con *valeriana, lúpulo, melisa* o *tilo* en casos de insomnio. Un ensayo clínico a doble ciego de *pasionaria* junto a *espino albar* por vía oral demostró, al cabo de unas pocas semanas, mejorar la forma física en pacientes de tercera edad. En otro ensayo realizado sobre cinco voluntarios sanos con extractos de *pasiflora* en tres dosis (200–400-600 mg por cápsula) versus *diazepam*, se pudo observar que el efecto ansiolítico es evidente a los 30 minutos de administrado el producto, siendo bien tolerado con las tres dosis, y sin alterar los niveles de tensión arterial.
Finalmente, un estudio llevado a cabo con pacientes obesos para determinar el beneficio que puede aportar la actividad ansiolítica de la *pasionaria* sobre el control del estrés y nerviosismo que acompañan al seguimiento de un régimen dietétito, determinó que en la primer semana de tratamiento (donde son más marcados los síntomas ansiosos) la administración de extractos de *P. incarnata* por vía oral lograban resultados satisfactorios. Las formas galénicas de empleo son:
Infusión: Al 1%. Tomar 50-200 ml/día. Por ejemplo, se puede preparar una tisana echando agua hirviente a 2 g (equiv. a una cuchara de té) de droga finamente cortada. Filtrar a los 5-10 minutos. Tomar: 2-3 tisanas al día. La Comisión "E" de Alemania preconiza el empleo de 4-8 g de droga en infusión, en tanto ESCOP aconseja 2,5 g de droga en infusión.
Extracto seco : (5 - 10:1) administrando entre 200 y 500 mg diarios.
Polvo desecado: 0,25 -1 g, 3 veces al día o por infusión.
Extracto fluido: en alcohol de 25%. (1g = 40 gotas) se prescriben 10 a 20 gotas/dosis, dos veces al día (máximo 1 g diario).
Tintura: (1:5 ó 1:8) en alcohol (45%). Dosificación: 0,5 a 2 ml, 3- 4 veces al día.

Valeriana *(Valeriana officinalis* L.): La valeriana es probablemente la planta con mayor tradición hipnosedante y de mayor potencia farmacológica, respecto al resto. La parte utilizada es la raíz, sitio donde se encuentran sus principales componentes activos: aceite esencial e iridoides. Varias experiencias realizadas con diferentes extractos de raíz de *valeriana* en ratones y ratas determinaron prolongación del sueño barbitúrico, disminución en los reflejos, sedación y disminución de la actividad locomotriz, medido a través de tests de actividad espontánea. A su vez la administración del extracto etanólico de la raíz en ratones en una simple dosis intraperitoneal de 100 mg/k, demostró ejercer efectos anticonvulsivantes bajo inducción con *picrotoxina.*



Con el aislamiento de los *valepotriatos* por parte de Thies se creyó que se estaba en presencia de los principios activos responsables de la actividad sedante de la *valeriana*. Los primeros estudios determinaron un efecto sedante en ratones y disminución de la ansiedad y agresividad en gatos.
El electroencefalograma de gatos reveló que los principios activos actuarían en el cuerpo amigdalino, evidenciado por medio de una actividad reducida de ondas β y una actividad aumentada en ondas τ y δ. Por su parte, una fracción específica de *valepotriato* denominada *Vpt2* exhibió actividad tranquilizante, miorrelajante central y efecto anticonvulsivante en conejos, ratas y gatos. La adición de *ácidos volátiles* demostró experimentalmente incrementar el efecto depresor de los *valepotriatos*. La administración de metabolitos de los *valepotriatos* (como *baldrinal 10a, valtroxal 19* y *homobaldrinal 10b)* por vía intraperitoneal, evidenció poseer prácticamente el mismo efecto sobre la motilidad de las ratas que administrando *valepotriatos* solos.
Sin embargo, la gran inestabilidad que presentan los *valepotriatos* hace que no estén presentes en las formulaciones convencionales como tinturas o infusiones, las cuales de alguna manera también demuestran efectos sedantes. De ahí que no podría explicarse dicha actividad sin la concurrencia de otros principios activos, ya sea componentes del aceite esencial o productos de descomposición de los propios *valepotriatos.* De esta manera se puso el foco de atención en componentes del aceite esencial. Al respecto, la *valeranona* demostró comportarse como modulador del sueño e incluso participa de cambios en la liberación de neurotrasmisores, disminuyendo los niveles de *5-HO-triptamina* y *noradrenalina* en cerebros de los conejos. En tanto el *ácido valeriánico-5a*, se ha comprobado que sería el compuesto más importante del aceite esencial en cuanto a la función depresora central, de acuerdo con estudios comparativos frente a *diazepan, clorpromazina* y *pentobarbital*. Las dosis requeridas de *ácido valeriánico-5a* para lograr dicho efecto son consideradas altas: 100 mg/k por vía intraperitoneal en ratones. Ha de tenerse en cuenta que una dosis de 400 mg/k provoca en el animal espasmos musculares, convulsiones y hasta la muerte.
A través de estudios cromatográficos se pudo constatar que el *ácido valeriánico* no está presente en muchos miembros de la familia *Valerianáceas*, tales como *Valeriana wallichi, Valeriana edulis,* etc. que también presentan efecto sedante. Por tal motivo dicho ácido es considerado, junto al *ácido acetoxivalerénico*, sustancia marcadora de identidad para *Valeriana officinalis*. La composición de su aceite en otras *valerianas,* llevó a poner también en duda la actividad farmacológica de los ácidos volátiles. Por otro lado, estudios en animales determinaron que el alcaloide *-metilpirrilcetona* presenta efectos hipnóticos leves y el lignano *beta-glucosil-olivilo* presenta afinidad sobre receptores de *adenosina* A_1 relacionados también con la actividad inductora del sueño.
De esta manera quedó firme el criterio que el conjunto de principios activos del aceite esencial e iridoides o sus productos de descomposición (principalmente) y de alcaloides (secundariamente) serían los responsables del efecto sedante de la *valeriana,* sin descartar la participación de algún otro compuesto aún no identificado. Se trata de un ejemplo típico de actividad farmacológica debida al **fitocomplejo**.
Hecha esta aclaración, quedaba por saber cuál era el mecanismo de acción del fitocomplejo de la raíz. Se ha comprobado en gatos (a través de estudios electrofisiológicos efectuados en córtex y subcórtex) que la administración de extractos de la raíz de *valeriana* provocan efectos inhibitorios en los impulsos que llegan al área del hipocampo, de manera similar al provocado por las *benzodiacepinas*. Por otro lado, experiencias realizadas en cerebros de ratas, demostraron que la administración de extractos acuosos e hidroalcohólicos de *Valeriana officinalis* evidenciaban una gran afinidad por los receptores GABA-A (mecanismo de tipo benzodiacepínico), no hallándose curiosamente ningún componente químico emparentado con *sesquiterpenos* ni con *valepotriatos* en esa unión.
Diferentes estudios bioquímicos han documentado que el *ácido valeriánico-5a* inhibe el sistema enzimático responsable del catabolismo central del GABA. Por otra parte extractos totales de *valeriana* como *alcoholes, valepotriatos* y *cetonas sesquiterpénicas* son capaces de producir un significativo desplazamiento del *fluorodiazepam* en cerebro aislado de cobayos.

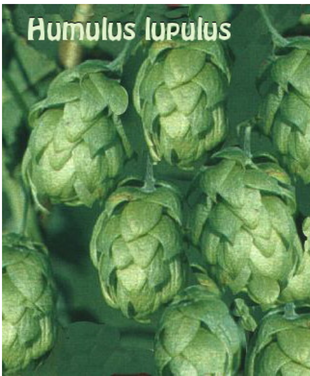
De igual modo el extracto total de la raíz de *V. officinalis* demostró interactuar con otros componentes presinápticos de neuronas gabaérgicas al producir una inhibición débil de la unión del *3H-flunitrazepam* a los receptores benzodiacepínicos. Otro estudio confirmó la afinidad del extracto acuoso e hidroalcohólico de *valeriana* con receptores benzodiacepínicos centrales y con receptores de *adenosina.*
Se ha observado que las fracciones lipofílicas provenientes de extractos hidroalcohólicos totales de *Valeriana officinalis* también han demostrado afinidad por los receptores barbitúricos de igual manera que el *dihidrovaltrato* con los receptores benzodiacepínicos periféricos. Tanto el aceite de la raíz como los compuestos volátiles purificados *(baldrianol, borneol, isoborneol, acetato de bornilo* y *acetato de isobornilo)* son empleados en técnicas de aromaterapia, provocando en animales efectos sedativos tras su inhalación Los efectos sedativos esperados en cuanto a potencia farmacológica son algo menores respecto a las *benzodiacepinas* y otros compuestos similares.



No obstante, varias experiencias demostraron que la raíz de *Valeriana officinalis* es excelente como inductor del sueño en pacientes vírgenes de cualquier otro tratamiento. Un ensayo clínico doble ciego versus placebo en humanos (128 pacientes voluntarios) evidenció que la administración de un extracto acuoso liofilizado de raíz de *valeriana* en dosis de 400 mg/día provoca una disminución en el tiempo requerido para conciliar el sueño (respecto a idéntico grupo con placebo), menor cantidad de movimientos en la cama y sin el clásico "hangover" matinal tras el despertar, como los aportados por otros psicofármacos. En otros 2 estudios efectuados a doble ciego sobre 8 pacientes con insomnio moderado y 10 pacientes sin insomnio, la administración entre 450-900 mg del extracto acuoso liofilizado de raíz de *valeriana* demostró un descenso significativo en la latencia del sueño en ambos grupos.
Los efectos beneficiosos de extractos de raíz de *valeriana* (600 mg/día) fueron confirmados en otro estudio doble-ciego que abarcó 121 pacientes con insomnio, evidenciándose luego de 4 semanas de tratamiento una mejor calidad de sueño respecto al placebo, superándolo en un 50%.
En un reciente ensayo clínico efectuado en niños con déficit intelectual y que padecían insomnio, el extracto de valeriana demostró mejorías clínicamente significativas respecto al grupo control De igual modo han resultado efectivas otras *valerianas*, como es el caso de *Valeriana edulis*, conocida como *valeriana mexicana.* A través de un estudio clínico cruzado, randomizado, a doble ciego, sobre 20 pacientes con insomnio, se pudo constatar que tanto la administración de 450 mg de extracto de *Valeriana edulis* como de *V. officinalis*, incrementan significativamente la fase REM del sueño, mejorando significativamente la calidad y cantidad del mismo. Asimismo, se pudo comprobar la utilidad de los extractos de *valeriana* en pacientes que habían dejado o interrumpido su tratamiento con benzodiacepinas para conciliar el sueño. En casos de insomnio no orgánico ni psiquiátrico, el suministro de extractos de raíz de *valeriana* evidenciaron una calidad de sueño comparable al *oxazepam*, de acuerdo a lo observado en un ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, efectuado durante 28 días consecutivos. Por otra parte, la administración de un extracto estandarizado de *Valeriana officinalis* (Cirkused®) en dosis oral de 400 mg/día produjo un interesante efecto pre-anestésico reduciendo la ansiedad de pacientes que iban a ser sometidos a una intervención quirúrgica.
La combinación de *valeriana* con otras drogas vegetales como ser *lúpulo (Humulus lúpulus)*, ha demostrado efectos sinergizantes entre sí, mejorando la calidad del sueño en pacientes con insomnio de origen no psiquiátrico ni crónico. Un estudio doble ciego realizado sobre 100 pacientes reveló la superioridad de una combinación de *valeriana* e *hipérico (Hypericum perforatum)* sobre *diazepam,* en lo atinente al control o manejo de cuadros ansiosos. Esta última combinación también demostró efectos beneficiosos comparables a *amitriptilina* (75 mg/día) como terapia antidepresiva, a través de un ensayo clínico a doble ciego durante 6 semanas de tratamiento.
La *valeriana* forma parte de un selecto grupo de hierbas empleadas en pacientes con historia de abuso a psicofármacos y alcohol. De acuerdo con los resultados preliminares de la administración de extractos secos de la raíz en combinación con drogas vegetales ansiolíticas, antidepresivas y adaptógenas *(Piper methysticum*, *Passiflora incarnata, Hypericum perforatum, Withania somnifera* y *Schisandra sinensis)* se han evidenciado respuestas satifactorias. En un estudio clínico multicéntrico a doble ciego versus placebo, la administración a voluntarios sanos de una combinación entre extracto seco 5:1 de raíz de *Valeriana officinalis* (120 mg) y extracto seco (5:1) de *Melissa officinalis* (80 mg), en dosis de 3 tomas diarias durante 1 mes de tratamiento, demostró una mejor calidad de sueño (33%) contra el placebo (9%). La tolerabilidad fue considerada muy buena. Por otra parte la combinación de extractos de raíz de *valeriana* con extractos de *kava (Piper methysticum)* demostraron mejorar la calidad del sueño en pacientes con insomnio producido por situaciones de estrés.

La administración a niños debe estar sujeta siempre a supervización médica. Dentro de las formas galénicas de uso, destacan:
Infusión: 1 cucharada de café por taza. Infundir 15 minutos. Tomar 3 tazas diarias. Según ESCOP, 2-3 g de droga para infusión.
Extracto Seco: Relación 5:1. Se administran 300-1.200 mg/día repartidos en 2-3 tomas.
Tintura: Relación 1:5, en etanol 70% v/v. Se recomiendan 50-100 gotas, 1-3 veces al día. La naturaleza tipo éster de los *valepotriatos* le confiere cierta debilidad estructural, observándose una hidrólisis parcial de los mismos tras períodos prolongados de almacenaje lo que determina una menor respuesta terapéutica en las presentaciones como aguas destiladas o tinturas.

Lúpulo *(Humulus lupulus* L.): Otra especie europea de alta tradición sedante, siendo incluso utilizada en la elaboración de cerveza. La droga vegetal está constituida por las inflorescencias femeninas *(estróbilos o conos)* y las glándulas que recubren las brácteas de las inflorescencias femeninas *(lupulino)*. Los principios activos más importantes están conformados por flavonoides, aceite esencial y principios amargos. El *aceite esencial* ha exhibido en animales propiedades sedantes, ligeramente hipnóticas y espasmolíticas, en este último caso en combinación con los *flavonoides.*



La acción sedante e hipnótica demostrada en ratas parece deberse a un alcohol de cinco átomos de carbono conocido como *2-metil-3-buten-2-ol* formado por oxidación a partir de los principios amargos *humulona, colupulona* y *lupulona* durante el almacenamiento de la droga. A medida que este alcohol se acumula, al cabo de dos años llega a constituir casi un 0,15% de la droga. Se ha comprobado que esta poca concentración de *2-metil-3-buten-2-ol* sumado a su carácter volátil no alcance a explicar la acción sedativa del *lúpulo*, lo que supone que en el organismo también se forme esta sustancia a partir de la *lupulona.* Una forma de aprovechar el *2-metil-3-buten-2-ol* sería a través de la usanza tradicional de incorporar los estróbilos de *lúpulo* en almohadones e inhalar su aroma durante el reposo nocturno. Por otra parte se ha demostrado que la *colupulona* es un potente inductor de la citocromo P450 hepática en ratas, sugiriéndose que el *2-metil-3-buten-2-ol* se formaría *in vivo* a través de la oxidación catalizada por dicha enzima.
En ensayos sobre humanos, los primeros estudios efectuados en la década del 60' no habían arrojado resultados positivos como sedativo, a partir de la administración de un concentrado lipofílico de *lúpulo* en dosis de 250 mg durante cinco días. Ello corroboraba, de alguna manera, experiencias también poco significativas realizadas en ratas con dosis orales de 10-500 mg/k a partir de extractos etanólicos de lupulona. En cambio, la combinación de extractos de *lúpulo* y *valeriana (Valeriana officinalis)* ha demostrado mejorar la calidad del sueño en personas que presentaban insomnio, lo cual habalría de un efecto sinérgico entre ambas hierbas.
En estas circunstancias el empleo de material proveniente del *lupulino* resulta más efectivo que el del *lúpulo* debido a su mayor riqueza en principios activos. En un estudio randomizado a doble ciego con control clínico, la combinación de extractos de *valeriana* y *lúpulo* evidenció una calidad del sueño en los pacientes similar a la demostrada por una benzodiacepina sintética. Si bien es inobjetable la actividad hipnosedante del *lúpulo*, aún no pudo precisarse su mecanismo de acción.
Entre las formas galénicas recomendadas figuran:
Infusión: Al 1% ó también 0,5 g por taza. Beber una taza antes de dormir. ESCOP recomienda 0,5 g en infusión, administrando 2-4 veces al día.
Extracto seco: Relación 5:1, o polvo se dosifica a razón de 150-300 mg diarios.
Tintura: Relación 1:10, se administra a razón de 30 gotas, dos veces al día. En relación 1:5, en 60% de etanol, se administra 1-2 ml, 1-3 veces al día.

Melisa *(Melissa officinalis* L.): Planta de origen europeo cuya droga está constituida por las hojas, siendo cultivada desde la Edad Media. La melisa no solo goza de excelentes propiedades sedativas, sino también digestivas y antimicrobianas. Entre sus componentes químicos figuran: *aceite esencial (0,02-0,2%), flavonoides, triterpenos y derivados hidroxicinámicos.* En ensayos en ratones, la administración intraperitoneal de un extracto hidroalcohólico de *melisa* demostró efectos hipnosedantes, determinados por la observación de la movilidad y exploración del animal frente a obstáculos, como así también por potencialización del efecto de barbitúricos administrados previamente. Al respecto, el aceite esencial de *melisa* también demostró dicha actividad.



La actividad tranquilizante de extractos acuosos (en partes iguales) de *manzanilla* y *melisa* pudo ser evaluada a través de un ensayo clínico en 22 pacientes con distintos desórdenes nerviosos y de ansiedad, observándose al cabo de unas pocas semanas de tratamiento un 68% de mejoría (considerada entre excelente y buena), un 24% de resultado regular o discreto y un 8% fue reportado como nulo. La eficacia de una combinación herbal conteniendo *melisa* y *valeriana*, fue puesta en evidencia a a través de un estudio clínico multicéntrico a doble-ciego, controlado con placebo, a lo largo de un mes, efectuado en 98 pacientes voluntarios con desórdenes moderados del sueño.

El grupo al que se administró la fórmula herbal (120 mg de *valeriana* y 80 mg de *melisa)* en forma de comprimidos a razón de 3 comprimidos diarios, reveló un 33% de mejoría en la calidad del sueño comparado con el 9% del grupo placebo.

Entre las formas galénicas destacan:

Infusión: Al 5%. Se administran 2 tazas diarias (la última antes de acostarse). Según OMS y Ministerio de Salud de Alemania: 1,5-4,5 g de droga, 1-3 veces al día.

Extracto seco **:** Relación 5:1, a razón de 330-900 mg diarios en forma de cápsulas.

Tintura : Relación 1:5, en alcohol de 45º. La dosis es de 2-6 ml, 2-3 ves al día.

Tilo *(Tilia platyphyllos* Scop.) *(Tilia cordata* Mill.).: Quizás de todas las especies citadas, el tilo sea la especie con menor poder ansiolítico e hipnótico. Sin embargo, es un inflatable constituyente de tisanas sedativas, donde parece sinergizar la actividad de otras plantas con idéntico fin. La droga está constituida por las flores y brácteas secas o inflorrescencia entera desecada. Entre sus componentes activos más importantes figuran: flavonoides, proantocianidoles y mucílagos. El extracto acuoso de las inflorescencias de *tilo*, rico en flavonoides, administrado en forma intraperitoneal en dosis de 10-100 mg/k, ha sido ensayado en pruebas conductuales y de equilibrio en ratones, presentando efecto ansiolítico y conservando la actividad sedante.



Dosis menores (5 mg/k) no demostraron producir cambios. La actividad sedante del *tilo* lo diferencia de otros flavonoides como la *crisina* (obtenida de la *pasionaria)* y de la *apigenina* (obtenida de la *manzanilla),* los cuales ejercen su acción ansiolítica sin provocar sedación. Respecto al *tilosol (kaempferol)* ha demostrado poca afinidad con receptores benzodiacepínicos, no ejerciendo efectos sedativos ni ansiolíticos en ratones, por lo que se deduce que en el mecanismo de acción intervendrían un conjunto de sustancias, de probable naturaleza flavónica.

Las últimas investigaciones realizadas con estos flavonoides naturales, han evidenciado una acción sedante a través de los receptores GABA-A para las *benzodiacepinas,* aunque su potencia ansiolítica es varias veces menor respecto a estas sustancias químicas. Finalmente cabe recordar que el tilo se recomienda también para el tratamiento de la tos y resfríos, en infusiones asociadas a sauco, tomillo y eucalipto.

Entre las formas galénicas más usuales figuran:

Infusión: Entre 0,5-1%, a partir de la inflorescencia junto a la bráctea. La Comisión E sugiere 2-4 g/día de inflorescencias en forma de infusión.

Tintura: Relación 1:5 en alcohol de 45%. La dosis es de 1-2 ml.

Naranjo Amargo *(Citrus aurantium* L.): De origen asiático, el naranjo amargo ha tomado relevancia en estos últimos años a partir del hallazgo de *sinefrina* en el fruto (molécula emparentada a la *efedrina)*, lo cual lo ha popularizado en los tratamientos de obesidad. Sin embargo, las virtudes sedantes del epicarpio del fruto así como las flores siguen tan vigentes como siempre. Componentes del *aceite esencial* tales como el *linalol, acetato de linalilo, nerol y geraniol* presentan un efecto sedante y ligeramente hipnótico. En ese sentido es muy empleado el *agua de azahar* (obtenido del destilado de las flores) como sedante y antiespasmódico. La *hesperidina* (empleada en la industria licorera y como venotónica) presenta un efecto depresor sobre el SNC y actividad miorelajante. En tanto la *neohesperidina dihidrochalcona* no presenta efecto depresor, aunque provoca un incremento sobre la actividad motora espontánea y el tono muscular. Popularmente se emplea la ***infusión*** de flores (2 g/taza). Tomar 2-3 tazas diarias. Para el epicarpio se recomiendan 2 g en 150 ml de agua hirviendo. Tomar 3 veces al día.

Kava *(Piper methysticum* G. Foster).: Se trata de un pequeño arbusto oriundo de Oceanía, en especial en los estados e islas de Papua y Nueva Guinea, Nueva Caledonia, Vanuatu, Fidji, Samoa, Tahiti, islas de la Micronesia (Ponape, Kosrae) y Hawaii. La droga vegetal está constituida por la resina de la raíz, en la cual abundan una serie de principios activos conocidos como *kavapironas (o kavapironas)*, responsables de los eefctos hipnosedantes de esta especie.

se constató que la administración de *kavapironas* a conejos y humanos generaban ondas electroencefalográficas similares a los fármacos sedantes de uso corriente, con incremento del índice alfa/beta. El incremento en la actividad beta en EEG humanos fue más marcado en el rango beta-2 aunque no se detectaron las típicas ondas delta producidas por drogas hipnóticas. En cambio se evidenció una alta actividad eléctrica en el área límbica, en especial los sectores que controlan los procesos vegetativos. De esta actividad en el área límbica se infiere que la *kava* produce un efecto favorecedor del sueño sin producir sedación o hipnosis. Por otra parte, las *kavapironas* presentan una acción significativa sobre la relajación musculo-esquelética en todas las especies de animales ensayadas.



Tanto la *kawaina, DHK, metisticina, DHM, yangonina* como la *desmetoxi-yangonina* han sido reportados como agentes anticonvulsivantes frente a dosis excesivas de electroshock o administración de *estricnina* en ratas. La actividad anticonvulsivante tanto del extracto crudo emulsionado como del extracto clorofórmico, demostró ser más efectiva que la reportada por *mefensina* en la prevención de efectos convulsivantes por *estricnina*.

El efecto anticonvulsivante se logra con dosis menores a las necesarias para producir miorrelajación. En experiencias sobre gatos se pudo observar que los extractos de la raíz de *kava* tienden a concentrase en el núcleo amigdalino lo cual está en concordancia con los efectos ansiolíticos.

De acuerdo con investigaciones más recientes realizadas en animales, las *kavapironas* ejercerían parte de su acción a través de receptores GABA-A (muy abundantes en la región amigdalina), sin alterar los niveles de *serotonina* y *dopamina* en SNC, aunque este mecanismo es discutido por otros autores, los cuales no hallaron una interacción concluyente o sustentable.

Las conclusiones actuales han determinado que el carácter lipófilo de las *kavalactonas* les permite interactuar con los lípidos que rodean a los receptores GABA-A, de manera no específica pero ejerciendo un efecto modulador, generando variaciones en los niveles iónicos de Na+ y Ca+, responsables también de los efectos anticonvulsivantes. Estudios *in vitro* demostraron que los extractos de raíz de *kava* presentan un efecto inhibitorio sobre la enzima monoaminooxidasa B (MAO-B) en cultivos plaquetarios. Esta última actividad es considerada un importante mecanismo de sus efectos psicotrópicos. Estudios realizados en ratas para evaluar actividad ansiolítica (test del laberinto) demostró que extractos de *kava* (120-240 mg/k) ejercen una actividad ansiolítica similar a la demostrada por 15 mg/k de diazepam.



Raíces de kava

La mayoría de los estudios clínicos realizados hasta la fecha corresponden al extracto estandarizado WS-1490 de Lab. Schwabe (Laitan®) que contiene 100 mg de extracto por cápsula con un 70% de *kavapironas*. Estudios realizados en mujeres climatéricas con trastornos psicosomáticos, demostraron la eficacia e inocuidad del extracto estandarizado de raíz de *kava* (300 mg/día) versus placebo a lo largo de 8 semanas de tratamiento, medidos por la escala de Hamilton para la ansiedad. La mejoría ya era evidenciable en la primera semana de tratamiento. La misma eficacia clínica también pudo ser constatada cuando se administró extractos de *kava* junto a terapia de reemplazo hormonal. La acción combinada de ambas drogas demostró ser superior en el control de ansiedad respecto al grupo que únicamente tomaba hormonas. En 2 estudios randomizados a doble ciego, efectuados sobre 2 grupos de pacientes tratados, por un lado con un extracto seco estandarizado de raíz de *kava* en dosis de 300 mg diarios, y por el otro con placebo, se pudo demostrar al cabo de cuatro semanas de tratamiento una reducción en los niveles de ansiedad tensión y excitación en los grupos que recibieron la droga (similar al provocado por *oxacepam)*, sin que se hayan observado alteraciones cognitivas ni emocionales como las que sí evidenciaba el grupo que tomó *oxacepam.* En un ensayo clínico randomizado doble ciego sobre pacientes con trastornos de ansiedad, los extractos estandarizados de *kava* (210 mg de *kavapironas)* demostraron un efecto ansiolítico de igual magnitud al evidenciado por 15 mg de *oxazepam* o 9 mg de *bromazepam*.

En un estudio doble ciego randomizado, sobre 37 pacientes con desórdenes de ansiedad generalizado (grado IV), el extracto estandarizado de *kava* administrado durante 4 semanas logró resultados estadísticamente significativos *versus* el placebo. Otro estudio doble ciego, randomizado, comprobó la eficacia de extractos estandarizados de *kava* en la reducción de ansiedad de mujeres premenopáusicas. Un metaanálisis de 7 estudios seleccionados sobre 14 ensayos clínicos a doble ciego realizados a lo largo de hasta 24 semanas, demostró la efectividad del extracto estandarizado de *kava* en el control de la ansiedad versus el placebo, medido a través de la escala de Hamilton para evaluación de ansiedad y con escasos reportes de adversidad.
En un estudio clínico a doble ciego controlado con placebo, se pudo comprobar la eficacia del efecto ansiolítico de extractos estandarizados de *kava* en pacientes que estaban recibiendo benzodiacepinas, a efectos de poder reemplazar a estas últimas. Al finalizar el tratamiento (5 semanas) los pacientes no sufrieron sindrome de abstinencia, conservando el efecto ansiolítico de igual modo que con benzodiacepinas. Otro trabajo clínico efectuado en 24 pacientes que sufrían de insomnio debido a mecanismos de estrés, pudo demostrar la eficacia de la combinación de extractos de *kava* (120 mg/día) junto a extractos de raíz de *valeriana*. Estas mismas drogas vegetales también resultaron ser efectivas (por separado) en el control de estrés en 54 voluntarios sanos sometidos a condiciones de estrés por encierro a lo largo de 7 días.
Hace poco tiempo atrás autoridades sanitarias de Europa habían reportado 29 casos de hepatitis fulminantes (24 en Alemania y 5 en Suiza) en pacientes que estaban con tratamiento a base de extractos de *kava*. La mayoría de los casos cursó con ictericia, pérdida de peso, astenia, incremento de transaminasas en sangre, e incluso en algunos pacientes coexistió fallo renal y encefalopatía. Uno de los pacientes falleció y 3 recibieron transplante hepático. Ello motivó la prohibición de uso de esta espcie en algunos países. Sin embargo, estudiando caso por caso de cada uno de los pacientes reportados, no se pudo establecer a fe cierta si los productos en basea a kava eran los responables, ya que en su gran mayoría se trataba de pacientes polimedicados con otras drogas, alcohólicos o cirróticos, etc. De ahí que se haya levantado la prohibición de suo, pero se advierte no suministrar el producto en pacientes con antecedentes de hepatopatías severas, ni en alcohólicos (el alcohol potencia la toxicidad de las kavalactonas).

Amapola de California *(Eschscholzia californica* Cham): Planta originaria de California (especialmente en los desiertos de Sonora y Mojave), de la cual se emplea la sumidad aérea rica en alcaloides isoquinoleínicos. El conjunto de alcaloides presentes en el extracto acuoso demostró ejercer en ratas una actividad sedante a dosis bajas (25 mg/k) e inductora del sueño con dosis mayores (100 mg/k). La administración intraperitoneal de la tintura de *amapola de California* en ratas (en una dosis equivalente a 130 mg/k) produce una reducción de la motilidad espontánea a la vez que demostró prolongar el efecto inductor del sueño del *pentobarbital*.
A su vez la comprobación de la unión de estos alcaloides a receptores opioides y sus estructuras químicas similares a *beta-endorfinas* o *dinorfinas*, hacen presuponer un efecto hipnoanalgésico. Por otra parte se ha observado en animales que el extracto hidro-alcohólico de la *amapola de California* inhibe la degradación enzimática de catecolaminas y la síntesis de *adrenalina*, a través de un mecanismo inhibitorio sobre las enzimas *dopamina beta-hidroxilasa* y *monoaminooxidasa-B*. De ello se deduce el efecto sedativo, antidepresivo y levemente hipnótico atribuído a esta especie. Un estudio más reciente determinó que el extracto hidroalcohólico administrado a ratas no protege contra el efecto convulsivante del *pentilenetetrazol*, así como tampoco causa relajación muscular. Su afinidad por los receptores benzodiacepínicos y por consiguiente su efecto sedante es suprimido por *flumazenil*, un antagonista de dichos receptores. Dentro de las formas galénicas más empleadas figuran:



Infusión: Al 3%. Se administran 3 tazas al día. En Australia los rótulos indican que no debe excederse de 2-3 g en forma de té, hasta 4 veces al día.
Extracto Seco: En relación 5:1, a razón de 300 mg diarios (cada cápsula = 100 mg). No sobrepasar los 400 mg diarios.
Polvo: En base a 250 mg por cápsula, se administran 1-3 cápsulas diarias.

Otras Especies de Interés: Una planta que ha demostrado efectos sedativos es la **amapola** (*Papaver rhoeas* L.) cuya droga está constituida por los pétalos de la flor, y que contiene principalmente alcaloides isoquinoleínicos entre los que destaca la *roedina*, la cual le confiere una acción sedante (por su semejanza estructural a las *benzodiacepinas)* y espasmolítica (demostrada en ratas, a partir de su contenido en papaverina).



La **lavanda** *(Lavandula officinalis* L.) es otra especie bastante empleada como sedante. Los primeros trabajos realizados en la década del 70' demostraron que el aceite de *lavanda* administrado en forma intraperitoneal a roedores (100-200 mg/k) evidenciaba actividad anticonvulsivante frente a descargas de electroshock, a la vez que producía efectos inhibitorios sobre la actividad motora espontánea y acción adictiva cuando era combinada con drogas narcóticas. Por otra parte la administración de 0,4 mg/k de aceite de *lavanda* en ratas seguida de 40 mg/k de *pentobarbital* vía intraperitoneal acorta el período de conciliación de sueño y prolonga el tiempo de sueño respecto a grupos control con *pentobarbital* .
El *linalol* y el *acetato de linalilo* han sido señalados como responsables de los efectos sedativos, incluyendo las formas inhalatorias del aceite esencial que actuarían vía receptores del nervio olfatorio. Ambas sustancias han demostrado inhibir en animales el efecto estimulante de la *cafeína* en un 50%. Los efectos sedativos han podido ser corroborados a través de electroencefalogramas realizados en pacientes sometidos a inhalación de fragancias y aromas de lavanda. Estudios efectuados en ratas con *linalol,* demostraron efectos sedativos importantes incluyendo acción protectora contra agentes convulsivantes como el *metrazol, picrotoxina, pentilene-tetrazol (PTZ)* o el electroshock. El mecanismo de acción se centraría en una actividad inhibitoria o competitiva frente al aminoácido *glutamato* en los sitios de unión con receptores del SNC.
Una planta americana que está siendo extensamente estudiada es la **calderona amarilla** *(Galphimia glauca)* de amplio uso popular en México, de la cual se emplean sus hojas, las que contienen una serie de compuestos conocidos como *galphiminas,* de muy buen efecto ansiolítico, tanto en ensayos en animales como en humanos.

Referencias

- Aoyagi N. et al. (1974). Studies of *Passiflora incarnata* dry extracts. L - isolation of maltol and pharmacological action of maltol and ethylmaltol. *Chem. Pharmac. Bull* 22: 1008.
- Balderer G. and Borbely A. (1985.) Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology*. 87: 406-409.
- Boissier J.; Simon P.; Zaczincka M. and Fichelle J. (1972). Etude psychopharmacologique d'une nouvelle substance psychotrope. *Thérapie.* 27: 325-338.
- Bone K.: Kava (1995). A Safe Herbal Treatment for Anxiety. Townsend Letter for Doctors. Herb Research Foundation. June.
- Boonen G. and Häberlein H. (1998). Influence of genuine kavapyrone enantiomers on the GABA-A binding site. *Planta Med*. 64 (6): 504-6.
- Bounthanh C.; Bergmann C.; Beck J.; Haag Berrugier M. and Anton R. (1981). Valepotriates, a new class of citotoxic and antitumor agents. *Planta Méd* 41: 21-28.
- Cagnacci A.; Arangino S.; Renzi A.; Zanni A.; Malmusi S. and Volpe A. (2003). Kava-kava administration reduces anxiety in perimenopausal women. *Maturitas* 44 (2): 103-9.
- Capasso A. and Pinto A. (1995). Experimental investigations of the synergistic sedative effect of passiflora and kava. *Acta Therapeutica*. 21 (2): 127-140.
- Cerny A. and Schmid K. (1999). Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Fitoterapia*. 70 (3): 221-8.
- Coleta M.; Campos M.; Cotrim M. and Proença da Cunha A. (2001). Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L.; *Tilia europaea* L.; *Passiflora edulis* S. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): 20-1.
- Connor K. and Davidson J. (2002). A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17 (4): 185-8.
- Davies L.; Drew C.; Duffield P.; Johnston P. and Jameison D. (1991). Kava pirones and resin: studies on GABA - A, GABA - B and benzodiacepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol. Toxicol*. 71(2):120.
- De Leo V.; La Marca A.; Morgante G.; Lanzetta D.; Florio P. and Petraglia F. (2001). Evaluation of combining kava extract with hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal anxiety. *Maturitas*. 39 (2): 185-8.
- Della Logia R.; Tubaro A. and Redaelli C. (1981). Valutazzione dell'attivita sul SNC del topo di alcuni estratti vegetali e di una loro associazione. *Riv. Neurol.* 51: 297-310.
- Dellamea A. (1994). Ansiolíticos naturales: investigación. *Farmacia Profesional*. Pág. 18-19. Mayo.
- Dorn M. (2000). Efficacy and tolerability of Baldrian vs. oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs. A randomised, double-blind, clinical. Comparative study. *Forsch. Komplementarmed. Klass Naturheilkd*. 7 (2): 79-84.
-
-

- Dosta Herrera J.; Calleja Alvarez J.; Calzada Grijalva J.; Castellanos Olivares A. y González Ortega A. (2001). Utilidad de la *Valeriana officinalis* como medicación ansiolítica. Estudio preliminar en un modelo clínico de ansiedad. 5ª Simposio Internacional de Fitofármacos. Abstract P-69. Guadalajara, México. Setiembre.
- Duffield P.; Jamieson D. and Duffield A. (1989). Effect of aqueous and lipid soluble extract of kava on the conditioned avoidance response in rats. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*. 301: 81-90.
- ESCOP (1997). Valerianae radix. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascicule 4º. Exeter. U.K..
- Francis A., Dempster R. (2002). Effect of valerian, *Valeriana edulis*, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: randomised trial. *Phytomedicine* 9 (4): 273-9.
- Gerhard U.; Hobi V.; Kocher R. *et al*. (1991) Acute sedative effect of a herbal relaxation tablet as compared to that of bromazepam. *Schweiz Rundsch Medic. Praxis*. 80 (52): 1- 481/6..
- Glass J.; Sproule B.; Herrmann N.; Streiner D.; Busto U. (2003). Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine and valerian in healthy elderly subjects*. J. Clin. Psychopharmacol*. 23 (3): 260-8.
- Hendricks H, Bos R.; Woerdenbag H.; Koster A. (1984). Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse*. Planta Med* 28- 31.
- Herrera-Ruiz M, Manasés González-Cortázar, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Álvarez L, Ramírez G y Tortoriello J. (2006). Anxiolytic Effect of natural galphimines from *Galphimia glauca* and their chemical derivatives. *J. Nat. Prod* 69: 59-61
- HillerK. And Zetler G. (1996). Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *Valeriana officinalis* L. Behavioural and anticonvulsivant properties. *Phytother. Res*. 10: 145-51.
- Hölzl J. and Godau P. (1989). Receptor binding studies with *Valeriana officinalis* on the benzodiazepine receptor. *Planta Med*. 55: 642.
- Houghton P. (1988). The Biological Activity of Valerian and Related Plants. *J. Ethnopharmacol* 22: 121-142.
- Jiménez L. (2003). Epidemiología del Trastorno de Ansiedad Generalizada. 4º Congreso Virtual de Psiquiatría Feb 1-28.
- Johnson D.; Frauendorf A. *et al.* (1991). Neurophysiologisches Wirkprofil und Verträglichkeit von Kava-Extrakt WS-1490. Eine Pilotstudie mit randomisierter Auswertung. T. W. *Neurologie Psychiatrie*. 5: 349-54.
- Jussogie A.; Scmitz A. and Heimke C. (1994). Kava-pyrone extract enriched from *Piper methysticum* as modulator of the GABA-binding sites in different regions of the rat brain*. Psychopharmacol. (Berlin).* 116: 469-74.
- Kennedy D.; Scholey A.; Tildesley N.; Perry E. and Wesnes K. (2002. Modulation of mood and cognitive perfomance following acute administration of *Melissa officinalis. Pharmacol. Biochem. Behav*. 72 (4): 953-64.
- Kimura R. et al.: Central depressant effects of maltol analogs in mice. *Chem. Pharm. Bull*. 28: 2570-9 (1980).
- Kraft M.; Spahn T.; Menzel J.; Senninger N.; Dietl K.; Herbst H.; Domschke W. and Lerch M. (2001). Fulminant liver failure after administration of the herbal antidepressant Kava-Kava. *Dtsch Med. Wochenschr*. 126 (36): 970-2.
- Kretzschmar R. and Teschendorf H. (1974). Pharmakologische Untersuchungen zur sedativ-tranquillisierenden Wirkung des Rauscpfeffers *Piper methysticum Forst. Chemiker Zeitung*. 98: 24.
- Lehmann E.; Kinzler E. and Friedemann J. (1996). Efficacy of special Kava extract in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin. A double blind placebo controlled study of four weeks treatment. *Phytomedicine.* 3 (2): 113-119.
- Lepine J. (2002). The epidemiology of anxiety disorders:prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatry* 63(suppl) 14:4-8.
- Leathwood P.; Chauffard F.; Heck E. *et al.* (1982). Aqueous extract of valerian root improves sleep quality in man. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 17: 65-71.
- Leathwood P. and Chauffard E. (1985). Aqueous extract of valerian in latency to fall asleep .*Planta Med* 54: 144-148.
- Lutomski J. and Wrocinski T. (1961). Propiétés pharmacodynamiques des préparations de la plante *P. incarnata*. *Chem. Abstracts* 55: 6785-e.
- Lutomski J.; Molek B. and Ribacka L. (1975). Pharmacochemical investigation of the raw materials from *Passiflora* genus. *Planta Med.* 27 (2): 112-121.
- Malsch U. and Kieser M. (2001). Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiacepines. *Psychopharmacol. (Berl).* 157 (3): 277-83.
- Maluf E.; Barros H.; Frochtengarten M.; Benti R. y Leite J. (1988). *Availação do efeito hipnótico - sedativo e da toxicidade de Passiflora edulis em ratos e humanos.* X Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. S. P.
- Median J.; Paladini A.; Wolfman C.; de Stein M.; Calvo D.; Díaz L. y Pena C. (1990). *Chrysin*. A naturally occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochemistry. Pharmacol*. nº 40 (10): 2227-2231.
- Mennini T., Bernasconi P.; Bombardelli E. *et al.* (1993). In vitro: study on the interaction of extracts and pure compounds from *Valeriana officinalis* roots with GABA, benzodiacepinic and barbiturate receptors*. Fitoterapia* 54 (4): 291-300.
- Muller C., Schumacher B., Brattstrom A., Abourashed E., Koetter U. (2002). Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 71(16):1939-49.
- Munte T.; Heinze H.; Matzke J. and Steitz J. (1993). Effects of oxazepam and extract of kava roots on event-related potentials in a word recognition task. *Neuropsychobiol*. 27 (1): 46-53.

- Olavarría A.; Ahumada F.; Moreira M. y Briones F. (1999). *Actividad de extractos etanólicos de P. incarnata* y *P. coerulea* en la conducta de ratas. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile.
- OMS (2000). *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. Tomo I. Pp. 267-76. Ginebra..
- Paladini C. (1996). ¿Como se descubre o inventa un medicamento?.*Rev. Ciencia Hoy* 6 (34): 32-43.
- Parrillo S.; Etcheverry S.; Manini-Ríos J. y Estévez F. (1997). *Ensayo controlado en voluntarios sanos de los efectos de una Passifloraceae nativa.* XVº Congreso Latinoamericano de Farmacología.
- Petry R.; Reginatto F.; De Paris F.; Gosmann G.; Salgueiro J.; Quevedo J.; Kapcinski F.; Ortega G. and Schenkel E. (2001). Comparative pharmacological study of hydroetanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytother. Res*. 15: 162-4.
- Poyares D., Guilleminault C., Ohayon M., Tufik S. (2002). Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 (3): 539-45.
- Rasmussen P. (1997). A role for phytotherapy in the treatment of benzodiazepine and opiate drug withdrawal. Part I.. *Eur. J. Herbal Med*. 3 (1): 11.
- Rex A.; Morgerstern E. and Fink H. (2002). Anxiolytic-like effects of Kava-Kava in the elevated plus maze test. A comparison with diazepam. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 26 (5): 855-60.
- Rickels K. and Hesbacher P. (1973). Over the counter daytime sedatives: a controlled study. *J. American Med. Association*. 223: 29-33.
- Rolland A.; Fleurentin J.; Lanhers M.; Misshi R.; Younos C. and Pelt J. (1991). Behavioural effects of the American traditional plant *Eschscholtzia californica*: sedative and anxiolytic properties. *Planta Med*. 57 (3): 212-16.
- Rolland A.; Fleurentin J.; Lanhers M.; Misslin R. and Mortier F. (2001). Neurophysiological effects of an extract of *Eschscholzia californica* Cham. *Phytother. Res*. 15 (5): 377-81.
- Schmidt M. and Jackel M. (1998). Comparative study for assessing quality of life of patients with exogenous sleep disorders treated with a hops-valerian preparation and a benzodiazepine drug. *Wien Med. Wochenschr*. 148 (13): 291-8.
- Soulimani R.; Younos Ch.; Jarmouni S. et al. (1997). Behavioural effects of *Passiflora incarnata L*. and its indole alkaloid derivatives and maltol in the mouse. *J. Ethnopharmacol*. 57: 11- 20.
- Soulimani R.; Fleurentin J.; Mortier F.; Misslin R.; Derrieu G. and Pelt J. (1991). Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med*. 57 (2): 105-9.
- Speroni E.; Minghetti A. (1988). Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata. Planta Med.* 54: 488-91.
- Strahl S.; Ehret V.; Dahm H. and Maier K. (1998). Necrotizing hepatitis after taking herbal remedies. *Dtsch Med. Wochenschr*. 123 (47): 1410-4.
- Van Ginkel A. (1997) Monografía: Passiflora. *Fitomédica*. 8: 70-81.
- Vanaclocha B. y Cañigueral Folcará S. (2003). *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 4ª. Ed. Masson Ed. España.
- Veith J.; Schneider G.; Lemmer B. and Willems M. (1986). Einfluss einiger abbauprodukte von Valepotriaten auf die motilitat licht dunkel synchronisieter mause. *Planta Med*. 26: 179-183.
- Wasowski C.; Marder M.; Viola H.; Wolfman C. et al. (1997). *Anxiolytic flavonoids are ligands for the GABA – A receptor. Part I.* WOCMAP IIº. Abstract P-309. Mendoza, Argentina. 15-20 Noviembre.
- Wheatley D. (2001). Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytother. Res*. 15 (6): 549-51.
- Young A, Klap R, Sherbourne C et al. (2001). The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 58: 55-61.

SINDROME DEPRESIVO



Definición

Se trata de un trastorno afectivo caracterizado por un estado de insatisfacción e infelicidad que puede ser transitoria o permanente, y que lleva al abatimiento y desazón del sujeto que la padece. La palabra *depresión* deriva del latín *depressus*, que significa "abatido", "caído", "hundido", y refleja precisamente ese estado de ánimo alterado. Antiguamente la depresión era conocida como *melancolía* (del griego *melanos* = negro y *colis* = hígado) en alusión a que su origen radicaba en un mal funcionamiento hepático. Las características más importantes de la depresión son las siguientes:

- Ansiedad
- Apatía, desgano
- Aislamiento social y afectivo
- Falta de memoria y concentración en tareas cotidianas
- Disminución de la autoestima
- Trastornos del sueño
- Pérdida del apetito
- Llanto fácil
- Trastornos somáticos: lumbalgia, anorexia, constipación, etc.
-

Tomando literalmente la traduccción del latín de la palabra *depresión*, podemos decir que el paciente se siente abatido y hundido, soportando su propio peso existencial y sin que halle salida visible al conflicto que lo abate. El cuadro alterna desde bajas transitorias del estado de ánimo (que son características de la vida misma), hasta el síndrome clínico, de gravedad y duración importante, con signos y síntomas asociados, que lo diferencian claramente de episodios ocasionales. Al igual que muchas enfermedades de curso crónico, la depresión es una enfermedad tratable. Si bien afecta mayoritariamente a personas de tercera edad, adolescentes, mujeres menopáusicas, postpartos o como secuela del curso de enfermedades invalidantes, la depresión puede aparecer en cualquiermomento de nuestra vida.

Datos Epidemiológicos

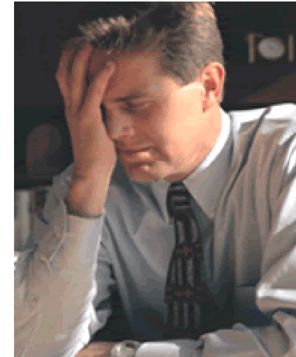
La depresión en líneas generales afecta a un 10% de la población total, pudiendo duplicarse ese porcentaje a partir de los 50 años de edad. Un 30% de la población suele padecer alguno o varios de los síntomas asociados en algún momento de su vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que existen el emundo alrededor de 300 millones de personas con depresión, y ya ha pronosticado que esta enfermedad se convertirá en el año 2020 en la segunda causa de incapacidad en el mundo, detrás de las enfermedades isquémicas (infartos, insuficiencia coronaria, accidente cerebrovascular) mientras que en el año 2000 ocupaba el cuarto lugar.
Aproximadamente 18,8 millones de estadounidenses adultos (es decir, el 9,5 por ciento) de 18 años de edad o mayores padecen alguna enfermedad depresiva cada año (depresión grave, trastorno bipolar o distimia). Las mujeres tienen casi el doble de probabilidades de sufrir depresión que los hombres. Sin embargo, los hombres y las mujeres tienen las mismas probabilidades de desarrollar el trastorno bipolar (que se verá más adelante). En Argentina se estima que un 15% de la población mayor de 60 años padece depresión, pero un importante número de casos se encuentra sin tratamiento (casi 2/3).

Clasificación

La depresión puede presentarse bajo tres formas diferentes: como trastorno depresivo mayor, como trastorno distímico y como trastorno bipolar.

Trastorno Depresivo Mayor: Caracteriza por una combinación de síntomas que interfieren con la capacidad de llevar una vida ordenada y disfrutar de actividades lúdicas. Los síntomas más importantes se enumeran a continuación:

- Sensación de tristeza y vacío interior, de modo persistente.
- Carácter apagado pero irritable a la vez.
- Desazón marcada, falta de esperanzas en el futuro.
- Sentimientos de culpa, inutilidad y desamparo.
- Desinterés por hechos que otrora le generaban placer (ir al cine, hacer deportes, practicar el sexo, etc).
- Falta de energía general. Le cuesta iniciar las tareas.
- Trastornos cognitivos que le afectan la memoria, aprendizaje, concentración y conciliación del sueño.
- Cambios en el apetito, a predominio de la anorexia.
- Desvalorización de la vida que lo lleva a pensamientos de muerte e intentos de suicidio (15% de casos).
- Síntomas físicos persistentes que no responden al tratamiento médico (cefalea, lumbalgia, etc).



Trastorno distímico: Se trata de un tipo de depresión menos grave que el anterior, que incluye síntomas crónicos no incapacitantes, pero que en algunos casos interfieren con el normal desenvolvimiento social de la persona. La característica principal está dada por un estado de tristeza crónico o contínuo, que está presente la mayor parte del día en una gran mayoría de días durante al menos 2 años contínuos. El trstorno distímico puede preceder a un trastornos depresivo mayor, por lo que es importante poder advertirlo y tratarlo a tiempo. Los síntomas característicos son:

- Sensación de incapacidad y minusvalía frente a otras personas o competidores, lo que conllevga a un bajo rendimiento profesional, deportivo o productivo.
- Pérdida progresiva de las sensaciones de bienestar que experimentaba el paciente.
- Aislamiento y reclusión social.
- Sentimientos de culpa frente a hechos ya superados del pasado.
- Respuestas irascibles frente a la menor contrariedad.
- Descenso de la actividad, la eficiencia y la productividad.



Trastorno bipolar: Antiguamente conocido como *sindrome maníaco depresivo*, caracteriza por cambios cíclicos en el estado de ánimo, alternando fases de excitación o euforia (manía) con fases de tristeza o desánimo (depresión). Afecta aproximadamente a 2,3 millones de estadounidenses adultos por año (es decir, alrededor del 1,2 por ciento de estadounidenses de 18 años o mayores), siendo la edad promedio de aparición del primer episodio maníaco a los 20 o 25 años. Los cambios en el estado de ánimo que experimentan estos sujetos pueden ser dramáticos y rápidos, aunque a menudo se presentan más graduales, o de menor a mayor.

Los síntomas maníacos y depresivos pueden darse simultáneamente o en una sucesión rápida, constituyendo así la llamada *fase mixta* de este trastorno. Cuando una persona está en la *fase depresiva* del ciclo, puede padecer de uno, de varios o de todos los síntomas del trastorno depresivo. Una característica del trastorno bipolar, es el de aparecer en personas con un mediano a alto índice de inteligencia, y pesonalidad fuerete o bien definida.



Los síntomas asociados a la fase depresiva son:

Disminución de la autoestima.
Sentimientos de desesperanza o minusvalía y actitud culpógena.
Fatiga física y mental que dura semanas o meses, y que lleva al "silencio" de la persona.
Inercia para iniciar las tareas, con marcha lenta y parsimonia laboral.
Somnolencia diurna persistente con insomnio nocturno.
Trastornos cognitivos (memoria, aprendizaje, concentración).
Anorexia y pérdida de peso
Pronósticos sombríos sobre su futuro, sensación de muerte inminente, tendencia al suicio o planificación del mismo.
Pérdida del placer de las actividades lúdica.

Cuando el paciente está en la *fase maníaca*, suele haber hiperactividad, logorrea (hablar contínuamente) y tendencia a hacerse notar. Igualmente, esta fase también ocasiona alteraciones en su comportamiento social, en la toma de decisiones y en sus objetivos inmediatos. Los síntomas característicos en esta fase son:

Estado de excitación, euforia y agitación
Tenacidad inquebrantable hacia sus objetivos o metas
Autoestima y sobrevaloración personal
Hiperactividad incluso nocturno, que le impide conciliar el sueño
Logorrea
Inclusión de ademanes y movimientos involuntarios
Hiperfagia
Hiperactividad sexual y social, que lo puede llevar a conductas adictivas o contrarias a su moral
Delirios y alucinaciones

Fisipatología de la depresión

Si bien las causas biológicas que llevan a la depresión no están totalmente aclaradas, las investigaciones han aportado datos importantes. Alteraciones en los niveles de neurotrasmisores como la serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA) están involucrados, siendo que los antidepresivos actúen corrigiendo los mismos. Se sugiere que la disminución en los niveles de 5-HT y NE están asociadas con la depresión, por otro lado el descenso de 5-HT y el aumento de NE pueden inducir *manía*. Tanto la depresión unipolar como la bipolar deben ser tratadas en forma diferente, ya que los agentes antidepresivos convencionales pueden inducir una manía o una hipomanía en personas con trastorno bipolar.
Recientemente se ha señalado la importancia que revisten algunos agentes neuroprotectores, como el *factor neurotrófico derivado del cerebro* (FNDC), que más allá de su rol neuroprotector, demostró aumentar el crecimiento nervioso en las áreas del hipocampo (tener en cuenta que algunos pacientes depresivos tienen atrofia del hipocampo). La terapia antidepresiva de largo tiempo aumenta el FNDC e impide la "down-regulation", lo que explicaría el retardo en la aparición de los efectos benéficos de los fármacos antidepresivos.
Desde el punto de vista de la genética, existen evidencias que muestran un correlación con la depresión. Los padres, hermanos e hijos de pacientes con depresión severa tienen un alto riesgo de padecer trastornos afectivos (10-15%) respecto de la población general (1-2%). Las publicaciones sobre gemelos y los estudios de adopciones confirmaron la importancia de las causas genéticas en los trastornos depresivos (por ejemplo, la incidencia de aparición de depresión suele ser alto en niños nacidos de un progenitor con historia de depresión importante, pero adoptado por padres normales).
La herencia de la depresión mayor fue estimada en 38%, en un estudio de 8.056 gemelos. La proporción de riesgo de la población de sufrir depresión mayor atribuible a los factores genéticos, parece ser ligeramente superior en mujeres que en hombres. Los resultados implicarían la existencia de genes que tienen impactos diferentes en el riesgo para depresión mayor en hombres y mujeres. El trastorno bipolar tiene una incidencia hereditaria mucho más importante que la depresión monopolar, pudiendo la carga genética mantenerse como factor etiológico a lo largo de tres generaciones consecutivas.

Tabla 1. Medicamentos posiblemente asociados con Síntomas Depresivos

Drogas Antiarrítmicas	**Agentes Anticancerígenos**
Digitálicos	Asparaginasa
Procainamida	Interferón
Lidocaina	Metotrexate
Quinidina	Procarbazina
	Tamoxifeno
Antibióticos	Vinblastina
Anfotericina B	
Cicloserina	**Bloqueadores H2**
Dapsona	Cimetidina
Etionamida	
	Agentes Hormonales
Drogas Anticolesterol	**(Durante abstinencia)**
Colestiramina	Esterorides Anabólicos
Estatina	Costicoesteroides
Pravastatina	Anticonceptivos orales
Anticonvulsivantes	Drogas Psicotrópicas
Felbamato	Barbitúricos
Fenobarbital	Benzodiazepinas
Vigabatrin	Estimulantes
Agentes Antihipertensivos	Antiparkinsonianos
Beta bloqueantes (lipofílicos)	L-Dopa
Clonidina	Amantadine
Metildopa	
Reserpina	











WPA/PTD. Programa Educativo sobre Trastornos Depresivos en Enfermedades Físicas

Tratamiento fitoterápico de la depresión

Existen muchos fármacos de síntesis que pueden generar respuestas satisfactorias, en especial, en cuadros severos. La *psicoterapia* también se erige en un pilar fundamental para acompañar la fase farmacológica del tratamiento. Sin embargo, muchas de las drogas utilizadas en el tratamiento de la depresión, no están exentas de riesgo, y en algunos casos pueden incidir en conductas inesperadas (agresión o tendencia al suicidio como sucede con la fluoxetina), problemas orgánicos (cardiotoxicidad derivada de los agentes tricíclicos), hipertensión arterial (IMAO), etc.

Por ahora son muy pocas las plantas medicinales investigadas en esta área, no obstante ello, existe una que ha acaparado la atención científica desde hace unos quince años: el *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

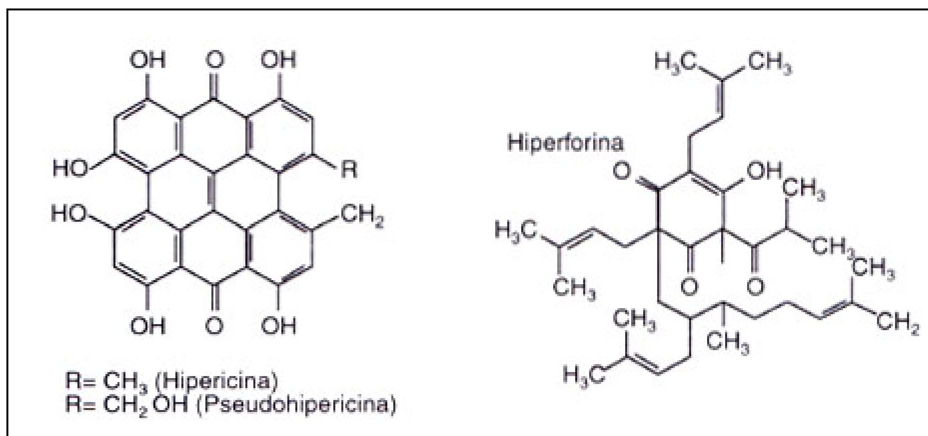
Hypericum perforatum L.



Se trata de una planta perenne, ligeramente aromática, perteneciente a la familia de las *Hipericáceas* (antiguamente conocidas como *Gutiferáceas),* oriunda de Europa, Asia y África del Norte, aunque en la actualidad se encuentra distribuida en el resto de los continentes. La droga está constituida por la sumidad florida, la cual debe ser recolectada durante la floración.

Desde el punto de vista fitoquímico, presenta fundamentalmente flavonoides los cuales se dividen en flavonoles *(kaempferol, quercetina, quercitrina, isoquercitrina),* flavonas *(luteolina)* y amentoflavonas (derivados de la *biapigenina),* bioflavonoide *(biapigenina),* catequinas *(catequina e isocatequina), hiperósido = hiperina* (0,5-2%), *rutina* (0,3-1,6%) y *proantocianidinas*.

Otros componentes aceite esencial (0,31-0,35%) y antraquinonas (naftodiantronas), las cuales no poseen efecto laxante. Respecto a la actividad antidepresiva del *hipérico,* ya se han realizado cerca de 50 estudios controlados, abarcando más de 3.500 pacientes, en donde se comprobó la utilidad de los extractos de *hipérico* en casos de depresiones leves o moderadas. Todos los trabajos demostraron ser superiores en eficacia al placebo, e incluso existen investigaciones que equiparan el empleo de esta especie al de los tradicionales antidepresivos tricíclicos. En principio, en el mecanismo de acción estarían involucrados sus dos principales componentes: *hipericina* y *pseudohipericina,* como así también la *hiperforina.* Otros compuestos que influirían en la esfera emotiva del paciente serían la *biapigenina, 2-metil-butenol* y el *GABA,* todos con actividad sedante.



Estudios iniciales demostraron una actividad inhibitoria sobre las enzimas *MAO (monoaminooxidasa)* y *COMT (catecol-*O*-metil transferasa),* que catabolizan las aminas biológicas. Esta actividad no sería exclusiva de *H. perforatum*, ya que diferentes especies de *hipérico* nativos del sur de Brasil también la poseerían: *Hypericum caprifoliatum, Hypericum polyanthemum* e *Hypericum piriai.* Sin embargo, otros estudios hallaron mecanismos de acción alternativos, en razón de haberse encontrado también modificaciones en los niveles de *citoquinas* y receptores de *serotonina* cerebrales. Los efectos inhibitorios sobre la MAO demostrados por *hipericina, pseudohipericina, flavonas* y *quercetrina* no han podido ser demostrados *in vivo*. En cambio sí se ha observado un efecto inhibitorio sobre la COMT, a partir de extractos etanólicos de *hipérico* en concentraciones superiores a los 500 µg/ml.

Por su parte la *hiperforina* (y en menor *adhiperforina)* ha sido señalada como el principal componente inhibidor de la recaptación de *serotonina* en los extractos de *hipérico.* En la actualidad se considera a esta sustancia como la principal en cuanto al poder antidepresivo de la especie*,* de acuerdo con ensayos clínicos realizados con extractos de hipérico WS 5572 (300 mg) estandarizados con 0,5% de *hiperforina.* Por otra parte ha demostrado inhibir experimentalmente la recaptación de *norepinefrina* y *dopamina.*

En sinaptosomas de córtex de ratas, la *hiperforina* demostró estimular la síntesis de *glutamato, aspartato* y *ácido gamma-aminobutírico*. Las últimas investigaciones sugieren que probablemente el *hipérico* actúe a través de varios mecanismos a la vez, incluidos los receptores GABAérgicos, atento la compleja conformación de su principios activos. La administración a ratas de extractos de *hipérico* en forma aguda y crónica, demostró reducir los niveles de ansiedad de los animales medido a través de diferentes tests. Ello confirmaría un probable efecto del *hipérico* sobre receptores GABA.

Estudios en ratas demostraron que la administración oral de extractos de *hipérico* (500 mg/k/día) e *hipericina* (0,2 mg/k/día) administrados a lo largo de 8 semanas, incrementan significativamente los niveles de 5-HT en hipotálamo (p<0,05). Dicho incremento no fue observado en tratamientos cortos (2 semanas). De igual modo los niveles de catecolaminas fueron modificados únicamente en el largo plazo de tratamiento. Al igual que el antidepresivo *imipramina*, la *hipericina* como el extracto de *hipérico* disminuyeron significativamente los niveles de *ácido dihidroxifenilacético* y *ácido homovaníllico* en hipotálamo de ratas.



Con referencia a determinados cambios del humor y de algunos estados depresivos que aquejan a las personas en determinados momentos de la vida, la *psicoinmuno-neuroendocrinología* ha dado importantes aportes para comprender esta problemática. Al respecto, las *citoquinas* jugarían un papel importante en la regulación de las estructuras pertenecientes al eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. La pérdida de este control provoca que las citoquinas producidas por los monocitos, conocidas como *interleukinas 1* y *6,* estimulen dicho eje, llevando el humor a un tinte depresivo por aumento en la síntesis de cortisol, a través de la hipersecreción de CRH y ACTH.

Se han identificado 170 receptores en células hipotalámicas para la IL-6. De acuerdo con pruebas efectuadas *in vitro* en sangre de pacientes con depresión, la *hipericina* produce una inhibición de la IL-6, lo cual deriva en una menor producción de CRH (Hormona Liberadora de Corticotrofina) en el hipotálamo.

Por otra parte, la perfomance cognitiva aumenta al verificarse una mejoría en la capacidad de concentración, receptividad y memoria de los pacientes tratados. Los electroencefalogramas de estos pacientes evidenciaron un incremento en la *onda theta,* típica de los estados relajatorios psíquicos, a diferencia de una disminución de dicha onda cuando se administran antidepresivos tricíclicos. Los trastornos del sueño también mejoran al actuar el *hipérico* sobre las fases 3 y 4 (ondas lentas) no REM del electroencefalograma.

En los estudios de *potenciales evocados,* la *hipericina* demostró una significativa reducción en las amplitudes N80, P150 y N240, lo cual indica un aumento en la velocidad de procesamiento de la información cerebral, disminuyendo a la vez el tiempo de respuesta, el cual se suele prolongarse con otro tipo de antidepresivos. Respecto a la capacidad cognitiva, un estudio efectuado sobre 50 pacientes con humor depresivo determinó que el extracto de *hipérico* evidencia mejorías objetivas en la gran mayoría de ellos, demostrables a través del test KAI que evalúa la capacidad de procesamiento de información básica general. De los compuestos testeados en ratas, la *hiperforina* sería el principal componente relacionado con un incremento de la capacidad cognitiva. Un estudio a doble ciego más reciente sobre 13 pacientes voluntarios sanos, demostró que la administración de extractos de *hipérico* (900-1800 mg/día) no alteran la capacidad cognitiva de los pacientes (funciones sensomotoras, atención y procesamiento de información) comparado con 25 mg de *amitriptilina.*

En un estudio doble ciego *versus* placebo realizado sobre 105 pacientes con estado depresivo e irritabilidad, la administración a 52 de ellos de 900 mg/diarios de un extracto seco de *hipérico* repartidos en 3 tomas, durante cuatro semanas de tratamiento, determinó que el 67% de los pacientes que tomaron *hipérico* evidenciaron mejorías significativas lo cual fue medido a través de la escala de Hamilton. En otro estudio similar realizado sobre 39 pacientes con estado depresivo, irritabilidad y transtornos psicovegetativos, la administración de 900 mg/diarios durante cuatro semanas de tratamiento, demostró mejorías clínicamente significativas en el 70% de los pacientes pertenecientes al grupo de *hipérico*. Similares resultados arrojó un estudio realizado sobre 1.757 pacientes con depresiones leves a la mitad de los cuales se les asuministró la misma dosis de extracto seco de *hipérico* durante igual período de tratamiento.

Los estudios comparativos con otras drogas antidepresivas *(imipramina* y *maprotilina)* arrojaron resultados iguales o levemente superiores (medibles por escala de Hamilton) y con muchos menos efectos colaterales. Un estudio llevado a cabo en Argentina sobre 20 pacientes depresivos leves y moderados (10 tratados con 900 mg/diarios de *hipérico* y 10 con placebo) asociados a trastornos de adaptación durante 8 semanas, arrojó una mejoría significativa observada a través de una reducción en el score de Hamilton del 61,11% en los pacientes tratados con *hipérico,* contra 21,26% del grupo placebo.

Un estudio a gran escala que abarcó 2.166 pacientes con depresiones leves a moderadas, reveló la eficacia de un extracto de *hipérico* estandarizado con un 0,5% de *hiperforina* (WS 5572) en dosis diarias de 600 mg (1 tableta) a 1200 mg (2 tabletas). El grado de eficacia en la respuesta al tratamiento fue del 83,7% y 88,6% para las dosis de 600 mg/día y 1200 mg/día, respectivamente (Rychlik R. *et al*., 2001). En cambio en pacientes con depresiones severas (con score de Hamilton > 20) tanto *hipérico* (900-1500 mg/día con valoración de *hipericina* en 0,12-0,28%) como *sertralina* (50-100 mg/día) no demostraron ser superiores al placebo, según lo observado en un estudio doble ciego, multicéntrico, que abarcó 340 pacientes a lo largo de 8 semanas de tratamiento

Farmacocinética: La farmacocinética de *hipericina* y *pseudohipericina* en dosis única fue estudiada en doce voluntarios sanos a los cuales se les suministró una dosis oral de 300 mg de extracto seco de *hipérico*. Los niveles plasmáticos fueron evaluados a través de la técnica de HPLC sensible y altamente modificada (límite de baja detección 0,1 mg/ml) hasta 3 días. Los niveles plasmáticos medios resultaron ser de 1,5 ng/ml para la *hipericina* y de 2,7 ng/ml para la *pseudohipericina*.
La vida media de eliminación de la *hipericina* osciló entre 24,8 y 26,5 horas, mientras que para la *pseudohipericina* el rango diferencial fue mayor: entre 16,3 y 36 horas. El tiempo de absorción para la *hipericina* fue mayor respecto a la *pseudohipericina:* 2 - 2,6 horas contra 0,3 y 1,1 horas, respectivamente. En ratas, la concentración plasmática máxima de la *hipericina* y la *pseudohipericina* fue alcanzada a las 6 horas, manteniéndose como mínimo durante 8 horas. Los extractos acuosos y etanólicos usados contenían 1 mg de *hipericina.*

Efectos Adversos y/o Tóxicos: El *hipérico* es una droga vegetal con un excelente marco de seguridad a las dosis prescriptas en casos de depresiones leves o moderadas. A diferencia de otros antidepresivos de síntesis, no provoca acostumbramiento, adicción, embotamiento matinal ni potencialización con el alcohol. Tres entes de salud norteamericanos (Instituto Nacional de Salud Mental, Oficina de Suplementos Dietarios y el Instituto Nacional de Salud del Departamento de Medicinas Alternativas) realizaron un trabajo evaluatorio sobre el *hipérico* a efectos de poder determinar los reales alcances del producto como así también el chequeo de efectos adversos y/o tóxicos.
A raíz de ello, una recopilación de estudios a gran escala llevado a cabo sobre 3.250 pacientes depresivos tratados con *extracto de hipérico* a razón de 900 mg/diarios repartidos en 3 tomas, durante 4 semanas, demostró una excelente tolerancia y muy bajo número de efectos indeseables. Sólo el 1,73% presentó: trastornos gastrointestinales irritativos (0,55%), reacciones alérgicas (0,52%), cansancio marcado (0,40%) e inquietud (0,26%) y el 1,45% dejó el tratamiento. En el 90% de los casos, los síntomas desaparecían al disminuir las dosis.
Otro estudio posterior que abarcó 2.166 pacientes que tomaron dosis entre 600 y 1200 mg/día, determinó una muy buena tolerancia del producto, observándose sólo un 0,41% de casos de reacciones adversas.
Estudios realizados sobre cultivos de queratinocitos humanos, demostraron que el uso de dosis terapéuticas de extractos de *Hipericum perforatum* registraban una toxicidad casi nula. Se ha documentado un caso de episodio de manía en un paciente depresivo tratado con altas dosis de extracto de hipérico. Con referencia a la *hipericina,* se ha corroborado que es una sustancia fotosensibilizante lo cual surge de varias experiencias realizadas sobre diferentes especies animales (en especial las de pelambre claro) expuestas a radiaciones con longitudes de onda entre 540 y 610 nm. Incluso animales de pastoreo mostraron reacciones dérmicas cuando accidentalmente comían de esta planta. Sólo en casos graves por sobrealimentación se observaron trastornos fotosensibilizantes acompañados de convulsiones epilépticas, crisis hemolíticas o muerte del animal. El examen *postmortem* reveló hiperemia en el cerebro y órganos esplácnicos.
Como consecuencia de la fotosensibilización también fueron observados trastornos hepáticos e ictericia, al tiempo que las partes poco pigmentadas de la piel sufrieron necrosis o desprendimientos, dando lugar a cicatrices de curación muy lenta. Por otra parte, los animales hembras que comen de esta planta han mostrado una menor secreción láctea. Para que se produzcan fenómenos de fotosensibilidad en humanos, la Comisión E de Alemania calculó que deberían consumirse entre 30-50 veces la dosis usual diaria (900 mg) de productos estandarizados.
Las inyecciones subcutáneas de *hipericina* en ratas que luego fueron irradiadas con luz eléctrica, presentaron síntomas tales como inquietud manifiesta, prurito y formación de úlceras dérmicas. Si bien no se han registrado manifestaciones cutáneas adversas importantes en humanos a las dosis orales habituales (sólo algunos casos de eritemas o prurito debidas al aceite esencial en uso tópico), se recomienda no exponerse al sol en forma prolongada mientras se consuma esta especie.
La administración en la dieta diaria a ratas gestantes de extractos de *hipérico* en dosis de 0, 180, 900, 1800 ó 4.500 ppm (calculado como 1 a 25 veces la dosis de un humano adulto), no produjo alteraciones del peso, ni alteró el tiempo de gestación ni produjo cambios conductuales tanto en las ratas gestantes como en la progenie.

Contraindicaciones: Se han reportado efectos uterotónicos leves en ratas en estado de gravidez por lo que se recomienda no utilizar *hipérico* durante el período de embarazo. Tampoco se recomienda en la lactancia y en niños menores de 12 años, hasta tanto se obtengan datos confiables de seguridad y atoxicidad en estos períodos. Respecto a la lactancia, se han detectado pequeñas cantidades de *hiperforina* en la leche materna y cantidades por debajo del límite de cuantificación de *hipericina* e *hiperforina* en plasma de los neonatos.

Interacciones Medicamentosas: Debido a su complejo y múltiple mecanismo de acción, se aconseja guardar las mismas restricciones alimenticias que las observadas durante los tratamientos con IMAO. En ratas, los extractos de *hipérico* han demostrado prolongar los efectos narcóticos de drogas inductoras del sueño, aunque paradójicamente la *hipericina* demostró reducirlos. Asimismo puede antagonizar los efectos de la *reserpina* y potenciar (en altas dosis) los de los IMAO. Tampoco se recomienda su empleo junto a inhibidores de la recaptación de serotonina *(sertalina, paroxetina, nefazodona, fluoxetine)* debido a la posibilidad de generar un sindrome serotononérgico; como así tampoco con anticonceptivos orales *(etinilestradiol/desogestrel)* por producir hemorragias intermenstruales; o con *loperamida* por la posibilidad de generar episodios de delirio.
Su suministro junto al *hierro* limita la absorción final de este mineral. Recientemente se han observado reducciones en las concentraciones plasmáticas de diferentes drogas tomadas concomitantemente con el *hipérico*, lo cual se debería a una inducción del complejo enzimático citocromo P-450. Estudios en humanos determinaron que los extractos de *hipérico* administrados a largo plazo inducen la actividad de la isoenzima CYP3A en pared del intestino, en tanto no alteraría a las isoenzimas CYP2C9, CYP1A2 y CYP2D6. Las drogas afectadas por este mecanismo son hasta el momento: *amitriptilina, ciclosporina, digoxina, fenprocumona, indinavir, irinotecan, nevirapine, teofilina, simvastatina, warfarina.*

Status Legal: El *hipérico* está aprobado por la FDA norteamericana como suplemento dietario. Como saborizante de bebidas debe estar libre de *hipericina.* El Council of Europe lo ha catalogado como recurso natural saborizante o alimenticio en categoría N2, lo cual indica que su consumo está autorizado hasta un límite máximo para la *hipericina* de 0,1 mg/k en el producto terminado. En bebidas alcohólicas el máximo alcanza a 2 mg/k. La planta se encuentra registrada por las Farmacopeas de Francia, Suiza, Estados Unidos, Gran Bretaña (B.H.P, 1996), ex-Rusia, etc.
En Francia está aprobado para uso externo y en Alemania figura en el Códex de Drogas siempre y cuando contenga un mínimo de 0,04% de *hipericina.* En Argentina figura como medicamento fitoterápico de venta bajo receta. La Comisión E de Alemania ha aprobado al *hipérico* para uso humano. La Farmacopea de USA requiere no menos de 0,2% de *hipericina* y *pseudohipericina* combinadas, y no menos del 3% de *hiperforina.*

Usos Medicinales: En cuanto al tipo de depresión a tratar con *hipérico,* la casi totalidad de los trabajos se centra en aquellos estados depresivos iniciales, leves o moderados en donde los compuestos integrantes presentaron resultados muy alentadores. En cambio, en las depresiones severas, no se ha vislumbrado este producto como una vía alternativa eficaz a otras drogas tales como los *inhibidores de la MAO.* En todos los casos, las mejorías se hacen ostensibles a partir de la segunda semana de tratamiento.
En patologías depresivas asociadas a estrés, angustia, irritabilidad, insomnio, pérdida de concentración, memoria y trastornos neurovegetativos, se recomienda la toma de 1 gragea de extracto de *hipérico* de 300 mg., 3 veces al día, junto con las principales comidas. Se puede tomar en forma ininterrumpida por un lapso de 3-6 semanas, para luego realizar intervalos de 10-15 días antes de iniciar uin nuevo ciclo. El incremento en la dosis usual no produce mayor rapidez en la respuesta terapéutica. Los extractos correpondientes a productos estandarizados deben contener un 0,3% de *hipericina* o un 0,5% de *hiperforina*

Usos Etnomedicinales: Al *hipérico* se le atribuyen innumerables bondades terapéuticas: sedantes, antidepresivas, digestivas (antiulceroso), reguladora del ciclo menstrual, diuréticas, hipotensoras, antifebriles, antidiarreicas, antihemorroidales y antisépticas urinarias, bronquiales y dérmicas (sobretodo en heridas). Algunos autores recomiendan prepararlo con 500 g de sumidades floridas, puestas a macerar durante 3 a 30 días en 1 litro de aceite de oliva y 500 ml. de vino blanco. A continuación se pone en baño María para evaporar el vino y ya está listo para ser aplicado tópicamente en casos de dolores reumáticos, esguinces, ulceraciones, etc.



Referencias

- Alonso J. (2004)-. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Edit. Corpus, Santa Fe. Argentina.
- American Herbal Pharmacopeia T.M. and Terapeutic Compendium (1997). *St. John's Wort Monograph.* Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA. July.
- Barclay L. (2002). Patients on Irinotecan should avoid St. John's wort. AACR 93rd. Annual Meeting. Abstract 2443. Medscapewire.
- Berghöfer R. and Hölzl J. (1989). Isolation of amentoflavona from *Hypericum perforatum. Planta Med* 91:248.
- Bladt S. and Wagner H. (1994). Inhibition of MAO by fractions and constituents of Hypericum extracts. *J. Geriatric Psychiatry Neurol*. 7: 57-59.
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A. (2000). *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA.
- Bombardelli E. and Morazzoni P. (1995). *Hypericum perforatum. Fitoterapia*. 66 (1): 43-68.
- Butterweck V.; Bockers T.; Korte B.; Wittkowski W. and Winterhoff H. (2002). Long-term effects of St. John's wort and hypericin on monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus. *Brain Res*. 930 (1-2): 21-9.
- Butterweck V.; Christoffel V.; Nahrstedt A.; Petereit F.; Spengler B. and Winterhoff H. (2003). Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different Hypericum preparations in behavioral models. *Life Sci*. 73 (5): 627-39.
- Cada A.; Hansen D.; Laborde J.; Ferguson S. (2001). Minimal effects from developmental exposure to St. John's wort in Sprague-Dawley rats. *Nutr. Neurosci*. 4 (2): 135-41.
- Calapai G.; Crupi A.; Firenzuoli F.; Inferrera G.; Ciliberto G.; Parisi A.; De Sarro G. and Caputi A. (2001). Interleukin-6 involvement in antidepressant action of *Hypericum perforatum. Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S8-10.
- Chaterjee S.; Biber A. and Weibezahn C. (2001). Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hiperforin. *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S11-9.
- De Smet P. and Nolen W. (1996). St. John's wort as an antidepressant. *British Med J*. 313: 241-2.
- Flausino O. (Jr); Zangrossi H. (Jr); Salgado J. and Viana M. (2002). Effects of acute and chronic treatment with *Hypericum perforatum* L. (LI 160) on different anxiety-related responses in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 71 (1-2): 251-7.
- Gnerre C.; Von Poser G.; Ferraz A.; Viana A.; Testa B. and Rates S. (2001). Monoamine oxidase inhibitory activity of some Hypericum species native to South Brazil. *J. Pharm. Pharmacol*. 53 (9): 1273-9.
- Grube B.; Walper A. and Wheatley D. (1999). St. John's wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther*. 16 (4): 177-86.
- Guzelkan Y.; Scholte W.; Assies J. and Becker H. (2001). Mania during the use of a combination preparation with St. John's wort. *Ned. Tijdschr Geneeskd*. 145 (40): 1943-5.
- Hölzl J.; Demisch L. and Gollnik B. (1989). Investigations about antidepressive and mood changing effects of *Hypericum perforatum. Planta Med*. 55: 643.
- Hübner W.; Lande S. and Podzuweit H. (1993). Treatment of masked depressions with hypericum. Nevenheilkunde. 12: 278-80.
- Jensen A.; Hansen S. and Nielsen E. (2001) Adhyperforin as a contributor to the effect of *Hypericum perforatum* L. in biochemical models of antidepressant activity. *Life S*cie. 68 (14): 1593-605.
- Johne A.; Schmider J.; Brockmoller J.; Stadelmann A.; Stormer E.; Bauer S.; Scholler G.; Langheinrich M. and Roots I. (2002). Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on co-medication with an extract from *Hypericum perforatum. J. Clin. Psychopharmacol*. 22 (1): 46-54.
- Kasper S. (2001). *Hypericum perforatum*: a review of clinical studies. *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S51-5.
- Kientsch U.; Burgi S.; Ruedeberg C.; Probst S. and Honegger U. (2001). St. John's wort extract Ze 117 *(Hypericum perforatum)* inhibits norepinephrine and serotonin uptake into rat brain slices and reduces 3-adrenoceptor numbers on cultured rat brain cells. *Pharmacopsychyatry*. 34 (Suppl. 1): S56-60.
- Klier C.; Schafer M.; Schmid-Siegel B.; Lenz G. and Mannel R. (2002). St. John's wort *(Hypericum perforatum)* is a safe during breastfeeding?. *Pharmacopsychiatry*. 35 (1): 29-30.
- Klusa V.; Germane S.; Noldner M. and Chaterjee S. (2001). Hypericum extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents. *Pharmacopsychiaytry*. 34 (Suppl. 1): S61-9.
- Lecrubier Y. (2001). Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression. A double blind, placebo-controlled trial (in press). Trabajo presentado en el 5º Simposio Internacional de Fitofármacos. México.
- Maisenbacher P. and Kovar A. (1992). Adhyperforin: a homologue of hyperforin for *Hypericum perforatum. Planta Med*. 291-3.
- Malone D. (1997).NIH Studies St. John' s Wort. *HerbalGram*. 41: 13.

- Mendes F.; Mattei R.; de Araújo Carlini E. (2002). Activity of *Hypericum brasiliense* and *Hypericum cordatum* on the central nervous system in rodents. *Fitoterapia*. 73 (6): 462-71.
- Miller L. (1998). Herbal medicinals: selectes clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Archives of Internal Medicine.* 158: 2200-11.
- Müller W. and Rossol R. (1994).Effects of Hypericum extracts on the supression of serotonin receptors. *J Ger. Psychiatry Neurol.* 7: S63-64.
- Müller W.; Singer A. and Wonnemann M. (2001). Hyperforin-antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S98-102.
- Nahrstedt A. and Butterweck V. (1997). Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*. In Press.
- Rayburn W.; González C.; Christensen H.; Harkins T. and Kupiec T. (2001). Impact of hypericum given prenatally on cognition of mice offspring. *Neurotoxicol. Teratol*. 23 (6): 629-37.
- Roca Vinardell A.; Ortega Alvaro A.; Gibert Rahola J. and Micó J. (2002). The relationship between the antidepressant and the analgesic effect of *Hypericum perforatum. Rev. Fitoterapia*. 2 (S1): 150.
- Roz N. and Rehavi M. (2003). Hyperforin inhibits vesicular uptake of monoamines by dissipating pH gradient across synaptic vesicle membrane. *Life Sci*. 73 (4): 461-70.
- Rychlik R.; Siedentop H.; Von den Driesch V. and Kasper S. (2001). St. John's wort extract WS-5572 in minor to moderately depression. Effectiveness and tolerance of 600 and 1200 mg active ingredient dally. *Fortschr. Med. Orig.* 119 (3-4): 119-28.
- Roots I.; Reum T.; Brockmöller J. and Kerb R. (1996). Evaluation of photosensibilization of the skin upon single and multiple dose intake of Hypericum extract. 2nd. International Congress on Phytomedicine. Munich.
- Sánchez Mateo C.; Prado B. and Rabanal R. (2002). Antidepressant effects of the methanol extract of several Hypericum species from the Canary Islands. *J. Ethnopharmacol*. 79 (1): 119-27.
- Schmitt A.; Ravazzolo A. and Von Poser G. (2001). Investigation of some Hypericum species native to Southern of Brazil for antiviral activity. *J. Ethnopharmacol*. 77 (2-3): 239-45.
- Sloley B.; Urichuk L.; Ling L.; Gu L.; Coutts R.; Pang P. and Shan J. (2000).Chemical and pharmacological evaluation of *Hypericum perforatum* extracts. *Acta Pharmacol. Sin*. 21 (12): 1145-52.
- Staffeldt P.; Kerb R.; Brocamoller J.; Ploch M. and Roots I. (1994). Farmacokinetic of *Hipericum perforatum. J Ger. Psychiatry Neurol*. 7 (1): 247.
- Stock S. and Hölzl J. (1991). Pharmacokinetic test of (^{14}C)-labeled hypericn and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* and serum kinetics of hypericin in man. *Planta Med*. 57 (Suppl. 2): A61.
- Sugimoto K.; Ohmori M.; Tsuruoka S.; Nishiki K. et al. (2001). Different effects of St. John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin. Pharmacol. Ther*. 70 (6): 518-24.
- Thiede H. and Walper A. (1994). Inhibition of MAO and COMT by Hypericum extracts and hypericin. *J. Ger. Psychiatry Neurol.* 7: S54-56.
- Turton Weeks S.; Barone G.; Gurley B.; Ketel B.; Lightfoot M.; Abul-Ezz S. (2001). St. John's wort: A hidden risk for trasplant patients. *Progress in Trasplantation*. 11 (2): 116-20.
- Vorbach E.; Hübner W. and Arnoldt K. (1994). Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *J. Ger. Psychiatry. Neurol*. 7 (Suppl. 1): S19
- Wang Z.; Gorski J.; Hamman M.; Huang S.; Lesko L. and Hall S. (2001). The effects of St. John's wort *(Hypericum perforatum)* on human cytochrome P450 activity. *Clin. Pharmacol. Ther*. 70 (4): 317-26.
- Whiskey F.; Wernecke U. and Taylor D. (2001). A systemic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 16 (5): 239-52
- Wurglics M.: St. John's wort is eneffective for severe depression (2001). *Pharm. Unserer Zeit*. 30 (4): 284.

INSUFICIENCIA CIRCULATORIA CEREBRAL



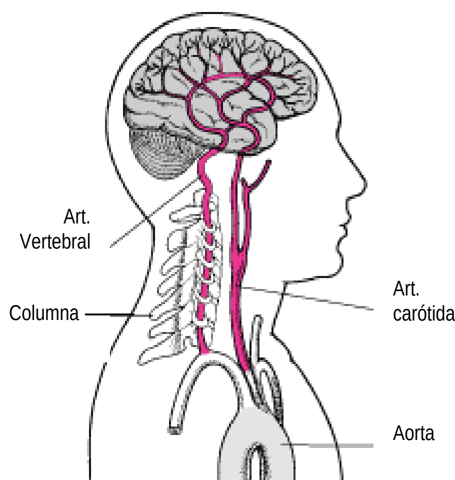
Definición

Se define como Insuficiencia Circulatoria Cerebral (ICC) al conjunto de alteraciones hemodinámicas ocasionadas por un deficiente flujo circulatorio de llegada a nivel del cerebro, lo cual puede ocasionar diferentes trastornos, ya sean de tipo cognitivos (memoria, reflejos, aprendizaje) hasta funcionales (insomnio, cefaleas, mareos, alteraciones en el humor, visión, audición, etc).

La interrupción del flujo de sangre al cerebro puede ocasionar desde lesiones importantes hasta la muerte de las células cerebrales involucradas, debido a la falta de oxígeno. Las condiciones del lecho endotelial resultan fundamentales para evitar accidentes vasculares cerebrales que a la postre pueden determinar cuadros neurológicos severos. Cuando la insuficiencia circulatoria es momentánea, se denomina *accidente isquémico transitorio (AIT)*.

Fisiología

El cerebro registra un 2% del peso corporal, pero recibe un 15% del gasto cardíaco total. Para poder cumplimentar sus necesidades energéticas basales, el cerebro humano requiere un aporte interrumpido de oxígeno y glucosa, consumiendo 50 ml de O_2 y 100 mg de glucosa por minuto. El flujo se distribuye de la siguiente manera: 30% para la transmisión sináptica, 30% para el transporte iónico, y 40% para suplir otros procesos entre los cuales se incluyen el transporte axonal, los mecanismos de reparación celular y la expresión genética. En condiciones basales o de reposo, el flujo circulatorio cerebral es de 50-60 ml/100g/min., de los cuales el cerebro extrae 1/3 del O_2 y 1/10 de la glucosa que le llega. Este flujo es mayor en la mujer hasta los 50-60 años de edad, y a partir de entonces comienza a equipararse.



Esquema circulatorio cerebral

La circulación cerebral depende fundamentalmente de dos pares de arterias: las *carótidas* y las *vertebrales*. Las primeras circulan por la parte anterior del cuello, mientras que las vertebrales lo hacen por detrás, dentro de la columna vertebral.

Las placas de ateroma que se desprenden de algún vaso, pueden viajar dentro del organismo e impactar en algún pequeño vaso del cerebro, y así generar un AIT. Para que ello ocurra también se requiere cierta endebles del vaso impactado, riesgo que se incrementa en el caso de fumadores o pacientes diabéticos. La oclusión parcial del vaso sanguíneo puede darse también en casos de coágulos, policitemia, valvulopatías, ateroesclerosis, hiperlipidemias, hipertensión arterial, etc.

Si bien los AIT son breves, en la medida que se reiteren pueden llevar al paciente a un trastorno de oclusión permanente (Ictus Cerebral) con consecuencias neurológicas importantes. En el 35 por ciento de los casos, un AIT se sigue de un ictus. Aproximadamente la mitad de estos ictus ocurren durante el año posterior al AIT, lo cual nos habla de la importancia de la prevención en la medida que el paciente contenga factores de riesgo bien definidos.

Abordaje fitoterápico de la ICC

La posibilidad de realizar un correcto abordaje farmacológico a instancias de la aprición de síntomas vinculados con una ICC, nos permite obtener excelentes resultados en el corto y mediano plazo. Los trastornos ocasionados por ICC (fundamentalmente en el área cognitiva) aparecen por lo general a partir de los 50 años, aunque no es tan infrecuente la consulta en personas de mediana edad (30-40 años).



Vinca minor L.: Se trata de una planta perenne, conocida como *vincapervinca, vinca menor o petit pervench (francés)*, que caracteriza por presentar una altura inferior al metro. Es originaria de Europa y crece silvestre en bosques arcillosos y calcáreos, con buen drenaje, hasta los 1.200 metros de alto. Entre sus principios activos destacan: alcaloides indólicos en una proporción del 0,5% *(vincamina, epivincamina, eburnamonina, vincadiformina, vincadina, vincina, minovincina, pubescina y vinina),* taninos, flavonoides *(rutovincina),* ácidos orgánicos *(ácidos ursólico, cafeico y p-hidroxibenzoico), sales minerales (calcio, magnesio, manganeso y potasio), fitosterol, vitamina C, robinósido (flores)* y *caucho*. Su principal alcaloide *vincamina*, se hemisintetiza a partir del alcaloide *tabernosina* proveniente de una *Apocinácea* africana conocida como *voacanga*.

Otros productos hemisintéticos derivan de estructuras análogas como es el caso de la *vinpocetina (Cavinton®)*, un etiléster sintético procedente de la *apovincamina* que ha demostrado buenos resultados en casos de accidente cerebrovascular agudo, como así también en el abordaje de mujeres con síntomas climatéricos asociados a hiperlipidemia y como antioxidante *(in vitro)* en dosis terapéuticas. Del total de alcaloides, la *vincamina* representa el 10-15%, siendo el principal responsable de la acción vasodilatadora cerebral, logrando aumentar el flujo circulatorio en un 20%, así como el consumo de oxígeno y glucosa, cuando se administra en forma i.v., de acuerdo con diversas experiencias realizadas en animales y humanos.

Demostró, además, disminuir la isquemia local inducida por oclusión de la arteria cerebral en gatos. El conjunto de alcaloides ejerce una acción simpaticolítica, espasmolítica, hipotensora, vasodilatadora cerebral y coronaria, analgésica y protectora capilar, incluso superior a la ejercida por los rutósidos. En el mecanismo íntimo de acción se ha observado un incremento en la glucólisis aerobia, lo cual produce una mayor producción de ATP, con disminución del edema astrocitario, favoreciendo así el restablecimiento de las conexiones neuronales, lo que conlleva a aumentar la producción de CO_2, arrojando como resultado final una vasodilatación.

La actividad circulatoria cerebral contraindicaría su uso en caso de tumores encefálicos. Dosis muy altas pueden provocar hipotensión arterial. La *vincamina* presenta escasa biodisponibilidad, lo cual hace que se comercialicen fórmulas con liberación y acción prolongada (microgránulos o comprimidos multicapa). También se suele asociar a protectores capilares o antirradicales libres. Nuevos informes da cuenta de su utilidad como preventivo en casos de epilepsia.

Los usos etnomedicinales emplean tanto las hojas como la planta entera en flor, en casos de hipertensión arterial, diabetes (en África), diarrea, sedante y cicatrizante por vía externa. El uso popular aconseja la decocción de las hojas en una proporción de una cucharada de postre por taza, tras un hervor de dos minutos, dosificándose entre dos y cuatro tazas diarias. El extracto fluido (1:1) a razón de 30-50 gotas, 1-3 veces al día. En extracto seco (5:1) se administran 0,3-2 g/día.

Ginkgo biloba L.: Se trata de una especie de origen asiático (China, Corea y Japón), cuya droga vegetal está representada por las hojas. En su composición química hallamos glucósidos flavonólicos (0,5-1%) incluyendo derivados del *epicatecol (epicatequina, epigallocatequina), dehidrocatequinas (proantocianidinas, prodelfinidinas), flavonas (luteolina, delfidenona=tricetina, etc) y biflavonas.* Por otra parte se encuentran diterpenos entre los cuales se encuentran: *ginkgólidos A, B, C, J y M* (este último sólo en la raíz) y sesquiterpenos *(bilobálidos).* Los *ginkgólidos* presentes en las hojas de este árbol (0-0,50%) no se han encontrado en ninguna otra especie vegetal, diferenciándose entre ellos solamente en el número y posición de los grupos hidroxilos. La cantidad de *bilobálidos* presentes en las hojas oscila entre 0.005-0,40%. Tanto *ginkgólidos* como *bilobálidos* se encuentran en menor medida en la raíz del árbol.

Actividad Circulatoria Cerebral: Gran cantidad de trabajos fueron realizados con esta especie, los cuales se iniciaron en 1965 a partir de la investigación llevada a cabo por el Dr. Willmar Schwabe, quien logra estandarizar un extracto obtenido de las hojas, denominado *EGb 761*, cuantificado en con 24% de glucósidos flavónicos.

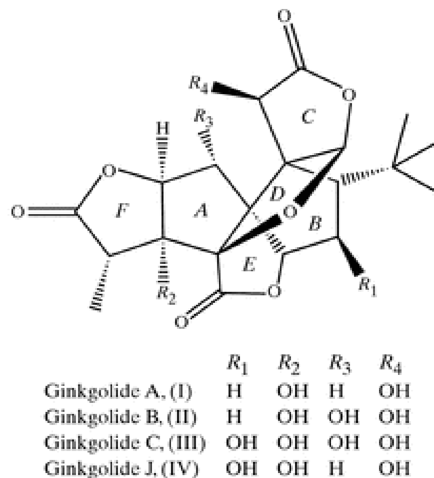


La actividad circulatoria cerebral de este extracto se centra principalmente en su capacidad antioxidante, inhibidora del factor activador de plaquetas (PAF) y hemorreológica vascular. Se ha comprobado que tanto el PAF como los radicales libres, presentan la facultad de poder erosionar las membranas vasculares determinando así un aumento en la permeabilidad de las mismas con la consiguiente alteración del flujo cerebral, del metabolismo neuronal y de la actividad de los neurotrasmisores. Los flavonoides del *ginkgo* actúan como elementos depuradores de radicales libres, mientras que los terpenos (en especial el *ginkgólido B)* inhiben al PAF.

El PAF es un mediador fosfolipídico liberado a nivel de las membranas celulares mediante la acción de la enzima *fosfolipasa A2,* capaz de generar agregación plaquetaria, trombosis arterial y reacciones inflamatorias; todo lo cual conduce a la formación de trastornos auditivos, visuales, arterioscleróticos y mnésicos. Asimismo, el PAF puede provocar reacciones de tipo inmunoalérgico tales como broncoespasmos o rechazo de trasplantes. En ese sentido, el *ginkgólido B* antagonizaría el mecanismo de broncoconstricción *in vivo* mediada por P.A.F.

En el mayor flujo circulatorio cerebral demostrado por el *Ginkgo biloba* tendrían lugar varios factores: metabólicos, actividad sobre neurotrasmisores, antiagregantes, etc. Ensayos *in vivo* demostraron que el *Ginkgo biloba* aumenta la captación de glucosa cerebral en animales mantenidos tanto en condiciones de hipoxia como con flujo cerebral normal. El flujo circulatorio cerebral en ambas circunstancias no se incrementó, lo que demuestra la preponderancia del mecanismo metabólico sobre el hemorreológico. Estudios electroencefalográficos efectuados a 15 sujetos sanos tras la administración de una dosis única de 80-160 mg de un extracto estandarizado de *Ginkgo biloba (EGb 761),* determinaron un incremento de ondas *alfa* y *beta* (estas últimas en menor cuantía), con un descenso concomitante de las ondas *tetha*. Cuando la dosis se elevó a 600 mg, el incremento en las ondas *alfa* se concentró en las regiones frontal y occipital encefálicas, con un mayor tono del estado de alerta.

A nivel vascular, extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* en concentraciones de 100 g/ml demostraron en ratas disminuir la contracción aórtica inducida por *noradrenalina*, al actuar sobre receptores -1-adrenérgicos, actividad que es antagonizada por el -bloqueante *fentolamina*.



	R_1	R_2	R_3	R_4
Ginkgolide A, (I)	H	OH	H	OH
Ginkgolide B, (II)	H	OH	OH	OH
Ginkgolide C, (III)	OH	OH	OH	OH
Ginkgolide J, (IV)	OH	OH	H	OH

En otros ensayos en ratas se pudo constatar que tras la administración de extractos de *Ginkgo biloba,* existe una liberación de *prostaciclina* acompañado también de liberación del llamado *factor relajante derivado del endotelio* (*óxido nítrico),* por medio de un mecanismo independiente de receptores muscarínicos.

En estudios experimentales sobre células endoteliales hipóxicas, se pudo comprobar que tanto el *EGb 761* como la fración terpénica *(bilobálido)* por separado, pueden retrasar el inicio de la glicólisis hipóxica por prolongación de la generación de ATP. El mejoramiento en la metabolización de la glucosa a nivel neuronal fue demostrada también en un modelo de daño tisular inducido por *estreptozotocina*.

En ratas con isquemia experimental, los registros electroencefalográficos demostraron que extractos de *Ginkgo biloba* en dosis de 8, 16 y 32 mg/k ejercen efectos protectores vasculares. Estudios realizados sobre modelos de isquemia en cultivos de neuronas animales, evidenciaron que los efectos neuroprotectores están relacionados con la presencia de terpenolactonas en mayor medida que con los glicósidos flavónicos o biflavonas. En ese sentido el *bilobálido* demostró ser el compuesto más efectivo en reducir el tamaño de las zonas infartadas. La actividad neuroprotectora del *Ginkgo biloba* frente a isquemias experimentales en ratas ha demostrado sinergizarse con *selegilina*.

El extracto *EGb 761* demostró ser más efectivo que el placebo en una investigación llevada a cabo para evaluar las condiciones de oxigenación cerebral en la altura (debido a vasoconstricción por temperaturas muy bajas), sobre escaladores de montaña, quienes a partir de los 3.000 metros de altitud sufrían de cefaleas, zumbidos, ahogos, náuseas y vómitos. Estudios realizados en 25 sobre un total de 50 pacientes con hemorragias por aneurisma subaracnoideo, la administración de *EGb 761* en dosis de 150 mg/día, demostró a las 12 semanas de tratamiento mejoras significativas relacionadas con la recuperación de la actividad cerebral (memoria, reflejo, concentración) respecto a los otros 25 pacientes del grupo placebo.

En síntesis, en el mejoramiento de la circulación vascular cerebral tendría injerencia el mantenimiento del tono arterial y venoso (beneficioso en situaciones de hipoxia con parálisis motora) sumado a un efecto de relajación arterial que contrarrestaría el espasmo vascular.

Actividad Antiagregante: La acción antiagregante plaquetaria demostrada por los *ginkgólidos* sería principalmente ejercida sobre el P.A.F. El modo de acción se establece a través de un mecanismo de inhibición competitivo a nivel de los receptores plaquetarios de membrana, destacándose como el más efectivo el *ginkgólido B*. Por ejemplo, los extractos de *Ginkgo biloba* administrados sobre sangre heparinizada demostraron reducir significativamente la agregación y viscosidad eritrocitaria, sin modificaciones de la membrana. Se ha establecido que tras la administración en humanos de 80 mg de *ginkgólidos*, la concentración requerida de PAF para inducir un 50% de agregación plaquetaria en muestras aisladas de sangre, aumenta de 4.1 nmol/l a 87.8 nmol/l.
En condiciones de isquemia, se produce la peroxidación de lípidos de las membranas con el consiguiente deterioro tisular. Este exceso de peróxidos lipídicos inhibe la formación de *prostaciclina* (PGI2) a partir del *endoperóxido H2*, llevando así a un aumento relativo de *tromboxanos*. En ese sentido, extractos de *Ginkgo biloba* demostraron sobre tiras de aorta de rata un aumento en los niveles de *prostaciclina* respecto a grupos control.

Actividad Antioxidante: Estudios *in vitro* realizados con soluciones estandarizadas de *Ginkgo biloba* (EGb761) demostraron inhibir la formación del radical *hidroxilo* en un 65% y del radical *adriamicilo* en un 50%, con la consiguiente reducción de la peroxidación lipídica. Esto resulta vital para los intereses del endotelio vascular. También se ha constatado actividad antioxidante sobre el *anión superóxido, óxido nítrico* y *difenil-picrilhidracilo*. Este efecto antioxidante del EGb761 permitió una viabilidad mucho mayor de células endoteliales aórticas bovinas expuestas frente a agentes oxidantes.



Estudios realizados sobre voluntarios sanos determinaron que los extractos de *ginkgo* reducen el estrés oxidativo inducido por radiaciones ultravioleta sobre células epidérmicas, de manera superior al *beta-caroteno* y la *vitamina E.* En su mecanismo de acción intervendría el conjunto de *flavonoides* y las *proantocianidinas*. No obstante, se ha constatado que la capacidad antioxidante de sus proantocianidinas sería menos potente que las evidenciadas por *Vitis vinifera, Vaccinum myrtillus, picnogenol® (Pinus maritima)* y *Ribes nigrum*. Recientemente se ha podido comprobar que el extracto *EGb 761* (100 mg/k) administrado a ratas añosas por vía oral, reduce la apoptosis de linfocitos esplénicos inducida por radicales libres.

Memoria: Es conocido que la disminución de la actividad muscarínica colinérgica en el cerebro contribuye a la generación de déficits mnésicos y cognitivos relacionados con la edad, lo cual en parte es atenuado por la administración de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba*. En ratas sometidas a déficits cognitivos por infusión intraventricular de β-amiloide durante 14 días, el extracto de *G. biloba* (vía oral) junto a *melatonina* (vía i.p.) demostraron incrementar los niveles de colina-aciltransferasa y somatostatina en corteza y región del hipocampo. Los beneficios humanos del *Ginkgo biloba* en el área de la memoria, fueron basados en tests psicométricos y pruebas electroencefalográficas realizadas mayoritariamente en sujetos ancianos. Tres estudios doble ciego efectuados sobre voluntarios sanos que tomaron dosis progresivas de *EGb 761* (120, 240 y 600 mg), revelaron una mayor capacidad de respuesta en pruebas de ejercitación mnésica y procesamiento de información, las cuales disminuían al cabo de unas pocas horas.
La administración en forma de cápsulas de un extracto de *Ginkgo biloba* (100 mg/día) junto a un extracto de *Panax quinquefolius* (400 mg/día) produjo, en niños (3-1 7 años) con sindrome de déficit atencional e hiperactividad, una reducción del componente ansioso del orden del 31% en la segunda semana, alcanzando al 67% de mejoría global (medido por el Indice Conners de ADHD) al cabo de las seis semanas que duró el tratamiento.

Área Oftalmológica: Estudios realizados en ratas con retinopatía diabética inducida por *aloxano*, mostraron mejorías en el campo visual tras diez meses de tratamiento con extractos estandariados de *Ginkgo biloba* en relación a grupos placebo control. Resultados similares también fueron observados en retinopatías inducidas por administración crónica de *cloroquina,* sustancia que provoca una inflamación importante de la retina y genera la aparición de radicales libres.

En un estudio efectuado sobre 16 pacientes sin trastornos visuales aparentes, la administración de 80 mg/día de *EGb 761* demostró mejorías en el 75% de los casos, medidas a través de métodos de evaluación del campo visual (perimetría cuantitativa computada) observándose beneficios en la capacidad de lectura, en la visión de los colores y en la memoria visual. Un ensayo clínico a doble ciego sobre un total de 20 pacientes que padecían degeneración macular senil, determinó mejorías clínicamente significativas en el grupo que recibió EGb 761, constatándose la misma principalmente en el área de la agudeza visual lejana.
Otro estudio realizado sobre 50 pacientes (20 con glaucoma crónico de ángulo abierto, 20 con maculopatías severas y 10 con retinopatías diabéticas) evidenció los beneficios de la administración de 80 mg/día de extractos EGb 761. Los parámetros de evaluación se determinaron a través de pruebas de agudeza y campo visual, fondo de ojo (con retinografía) y angiografía fluoresceínica. Los resultados globales mostraron un 58% de mejoría clínicamente significativa, un 30% manifestaron poca mejoría y el 12% restante ningún beneficio. En los casos precisos de glaucoma y retinopatía diabética, la mejoría se evidenció en las áreas de agudeza y campo visual. En las maculopatías, la mejoría se comprobó principalmente sólo en el área de la agudeza visual.
En su mecanismo de acción detaca el papel antioxidante de los flavonoides *kaempferol* y *quercetina* frente los radicales libres oxigenados, principales responsables de la etiopatogenia de esa enfermedad, a lo cual se sumaría una mejoría de la microcirculación regional determinada por una estimulación de la síntesis de *prostaciclinas* y del *óxido nítrico*, con disminución en la producción de *tromboxanos* e inhibición de la agregación plaquetaria local.

Área Auditiva - Vestibular: Extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* fueron evaluados a través de un ensayo doble ciego *versus* placebo que abarcó a 35 pacientes con Sindrome de Menière, neuropatía vestibular y vértigo post-traumático. La mitad de los pacientes (17) que recibió el extracto *EGb 761* en gotas (8 gotas diarias equivalentes a 160 mg de extracto) acompañado de entrenamiento vestibular demostró mejorías clínicamente significativas respecto al grupo de 18 pacientes con entrenamiento vestibular solo. Similares resultados fueron obtenidos con el mismo extracto (120 mg, 3 veces al día) en otro estudio clínico a doble ciego *versus* placebo, sobre 50 pacientes que sufrían vértigos de origen vascular por compresión cervical.
Otros estudios clínicos efectuados en 3 centros hospitalarios de Francia, sobre un total de 70 pacientes, revelaron una mejoría parcial en el estado de equilibrio en un grupo de pacientes afectados de síndrome vertiginoso de reciente comienzo y origen indeterminado, al cabo de 3 meses de tratamiento con extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (80 mg/día). En los grupos de los 2 centros hospitalarios restantes, fueron observadas mejorías sintomáticas entre el 44 y 85% de casos que presentaban vértigo o desvanecimiento y que fueron tratados con el mismo extracto a lo largo de 1-3 meses de tratamiento.
Otro ensayo clínico a doble ciego, realizado sobre 103 pacientes afectados de tinnitus crónica, se pudo observar una mejoría clínicamente significativa al cabo de 13 meses de tratamiento, en el grupo que recibió extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* en dosis de 2 ml, 2 veces al día. La efectividad del *ginkgo* también fue demostrada con pacientes que sufrían de trastornos hipoacúsicos por obstrucción vascular coclear, incrementándose la capacidad auditiva tras la administración de un extracto estandarizao de *Ginkgo biloba*, en dosis de 4 ml, dos veces al día.
Un estudio realizado sobre 68 pacientes aquejados de hipoacusia, acúfenos y vértigos (solos o asociados) y tratados con *EGb 761* en dosis de 80 mg/diarios durante cuatro meses, demostró mejorías globales en un 70% de los casos, contra un 17% de mejorías leves y 13% de efectos nulos. Experiencias en ratas con ototoxicidad inducida por salicilatos, demostraron mejorías significativas en la recuperación de la función coclear luego de pocos meses de tratamiento con *Ginkgo biloba*. Por último, en un estudio a doble ciego controlado con placebo, se pudo constatar la eficacia del extracto *EGb 761* en pacientes con sordera repentina, la cual resultó igual de efectiva que la evidenciada por *pentoxifilina*.

Farmacocinética: Luego de una administración oral en ratas de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (marcado con radioisótopos), se pudo observar a las 72 horas del suministro que el 21% de la dosis suministrada es excretada en orina, el 38% por la vía respiratoria y el 29% por materia fecal. La tasa de absorción fue estimada en un 60%. En estudios sobre voluntarios sanos se constató que los *glucósidos flavonólicos* son absorbidos en intestino delgado con picos de concentración plasmáticos alcanzados a las 2-3 horas. En tanto, la concentración pico para los *ginkgólidos* y el *bilobálido* se logran 1-2 horas después. La vida media de los compuestos flavonólicos fue estimada en 2-4 horas, mientras que la de los *ginkgólidos* es de 4-6 horas y la de los *bilobálidos* 3 horas. El estudio de la distribución tisular muestra una afinidad del extracto por los tejidos glandulares, ojos y algunas zonas del tejido nervioso como ser hipotálamo, hipocampo y cuerpo estriado.

Estudios de Toxicidad: Por lo general, los extractos de *Ginkgo biloba* son muy bien tolerados. Sobre 44 estudios a doble ciego que abarcaron 9.772 pacientes, el extracto de *Ginkgo biloba* en dosis promedio de 120 mg diarios ha demostrado poseer excelente tolerabilidad, siendo muy escaso el número de efectos adversos observados por algunos pacientes: náuseas, vómitos, cefalea, acidez, insomnio e hipotensión arterial pasajera. Las reacciones adversas representan un 4,4% de casos aproximadamente. En ningún momento hubo necesidad de suspender la medicación ya que dichos efectos no eran producto de sobredosificación, desapareciendo los mismos al cabo de poco tiempo.
Los parámetros hematológicos no han presentado modificaciones con su uso, ni se han observado interacciones medicamentosas con glucósidos cardiotónicos o antidiabéticos orales. Sólo en casos de sobredosificación, se han reportado síntomas tales como diarrea, náuseas, vómitos e intranquilidad marcada. Únicamente en el caso de extractos estandarizados inyectables (en venta sólo en Alemania) se ha observado una incidencia mayor de reacciones adversas de importancia tales como flebitis, trastornos circulatorios, reacciones alérgicas o shock anafiláctico.
Recientemente se han constatado dos casos de aprehensión en extremidades de pacientes epilépticos que tomaron extractos de *ginkgo* durante dos semanas; un caso de erupción morbiliforme difusa en una persona que consumió un suplemento dietario de *Ginkgo biloba* no estandarizado (Chiu A. *et al.*, 2002) y un caso de arritmia ventricular con un extracto no estandarizado. En las tres circunstancias, los síntomas cedieron al suspender el tratamiento.
El suministro durante 1 semana de 360 mg diarios de *ginkgólidos* puros A, B ó C no demostraron producir toxicidad. Tampoco el suministro en una sola toma de 720 mg. En cuanto a la presión arterial media, la misma no se ha visto afectada por el tratamiento con extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (120 mg/día) a lo largo de 6 a 12 meses de tratamiento, no observándose tampoco problemas de hipotensión postural.

Interacciones Medicamentosas: No administrar junto a drogas anticoagulantes *(warfarina),* debido a su actividad inhibitoria sobre el PAF. En ese sentido se han documentado dos casos en donde se asoció extractos de *Ginkgo biloba* con *aspirina* (tomados por largos períodos de tiempo), provocando hemorragia subdural bilateral e hipema espontáneo. Tampoco se recomienda su empleo concomitante con drogas inhibidoras de la MAO. Recientemente se han documentado unos pocos casos de hipertensión arterial en asociación con diuréticos tiazídicos, y un caso de coma en un paciente que combinó un extracto de *ginkgo* con *trazodone*.

Usos Medicinales: El *Ginkgo biloba* es una de las medicaciones más prescriptas en el área de la geriatría. Se recomienda especialmente en casos de trastornos globales de la circulación cerebral que afecten el área cognitiva, incluyendo arteriosclerosis y la enfermedad de Alzheimer. También se emplea en patologías oftálmicas o auditivas relacionados con trastornos de la microcirculación, así como en procesos mórbidos que afecten la circulación en miembros inferiores, ya sea sindrome de claudicación intermitente o celulitis (vía mesoterapia).
Habitualmente se presenta en forma de cápsulas o comprimidos estandarizados. La mayoría de los estudios realizados se hicieron en base a extractos estandarizados conteniendo un 24% de glucósidos flavónicos y 6% de terpenoides (EGb 761). Los resultados benéficos han sido observados tanto en personas jóvenes como ancianas. La vía oral es la más indicada, recomendándose la dosis de 120 mg/día en casos insuficiencia circulatoria cerebral.
En geriatría los resultados favorables suelen ser evidenciables hacia la tercer o cuarta semana,. recomendándose hacer tratamientos durante 3-4 meses, alternando períodos de descanso. En patología vascular periférica, tinitus y vértigo la dosis también es mayor (hasta 160-240 mg/diarios). El médico evaluará la continuidad o no del tratamiento en el largo plazo.



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Introducción

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa, de curso irreversible, que acarrea trastornos cognitivos de manera progresiva y que forma parte de los cuadros de demencia senil. Fue descrita por vez primera en 1907 por el médico alemán Alois Alzheimer, de quien tomó su nombre. El aumento de la expectativa de vida que ha experimentado la población en los últimos 30 años, ha hecho que este padecimiento cobrara una importante relevancia, no solo como entidad patológico, sino por los costos sociales que acarrea.
Esta enfermedad provoca un deterioro en la memoria, el pensamiento y la conducta de la persona, generando una disminución de las funciones intelectuales lo suficientemente grave como para interferir con la capacidad del individuo para realizar actividades de la vida diaria. No se conoce a ciencia cierta cual es la causa que la origina, no obstante, existen ciertas evidencias de poseer un carácter genético, no descartándose tampoco factores ambientales, traumáticos y tóxico-infecciosos. Si bien esta enfermedad se diagnostica de manera tardía, la edad de comienzo puede ubicarse en torno a los 50 años de edad, iniciándose de manera casi imperceptible, pero afectando las funciones intelectuales de manera progresiva, hasta llegar a un punto que se hace evidente y comienza a alterar la normal rutina de la persona que la padece.

Datos epidemiológicos

Afecta en general a una de cada veinte personas entre los 50 y 70 años de edad, llegando al 20% de las personas mayores de 85 años. Se estima que la situación se agravará en un futuro cercano, ya que la expectativa de vida en los países desarrollados supera los 75 años, y ello acarrea un mayor número de individuos afectados.

Síntomatología

Los síntomas más frecuentes son:

1. Pérdida progresiva de la memoria
2. Estado confusional, con desubicación témporo-espacial. El paciente no recuerda donde deja las cosas, o las guarda en sitios no habituales, no recuerda si ha tomado la medicación, tarda en ubicar su domicilio cuando se aleja unas cuadras de su hogar, etc.
3. Pérdida en el control de esfínteres.
4. Inquietud, nerviosismo, disartria, confunde los nombres de las personas, y reitera las palabras.
5. Suele tener arrestos explosivos con mal humor, distimia, o hipertimia.
6. Estado de abatimiento, se aisla de la sociedad.
7. Le cuesta realizar las tareas habituales o de rutina (atarse los cordones, coser un botón, vestirse)

Fisiopatología

Hay que tener en cuenta que el tejido nervioso está compuesto por dos tipos de células: las neuronas y la neuroglia, la cual a su vez está conformada por los oligodendrocitos, los astrocitos y las células de la microglia. Las neuronas suelen ser las células más sensibles a los efectos del envejecimiento, al modificarse con el paso de los años tanto su cantidad como su morfología.

A partir de los 50 años de edad se pierde alrededor del 5% de neuronas por cada diez años de vida, y aparecen alteraciones similares a las que se han descripto en la enfermedad de Alzheimer en áreas del cerebro que son fundamentales para las funciones cognitivas. El examen microscópico de cortes de cerebro en estos pacientes revela pérdida de neuronas y la presencia de las dos alteraciones típicas de esta enfermedad: la degeneración u ovillo neuro-fibrilar y la placa neurítica, también llamada *placa senil*. Estas lesiones se localizan principalmente en la corteza cerebral asociativa y en el hipocampo; en los casos avanzados reemplazan gran parte del tejido cerebral normal.
La placas senil es una estructuras esféricas, relativamente grande (10-200 µm), situada entre las células, presentando una zona central compacta rodeada de prolongaciones neuronales alteradas o dañadas, astrocitos y células de la microglia. El componente principal de la zona compacta es una sustancia insoluble conocida como a *beta-amiloide* que se deposita también en las paredes de las arteriolas, venas y capilares del cerebro, y que tiene un comportamiento pro-oxidativo. Respecto a los neurotrasmisores involucrados en esta dolencia, se ha puesto de manifiesto que existe en estos pacientes una pérdida de la actividad colinérgica. Un papel importante parece jugar el núcleo basal de Meynert, el cual emite proyecciones colinérgicas a todo el área de mesocórtex, especialmente el lóbulo temporal y las áreas frontal y parietal asociadas.

Abordaje Terapéutico

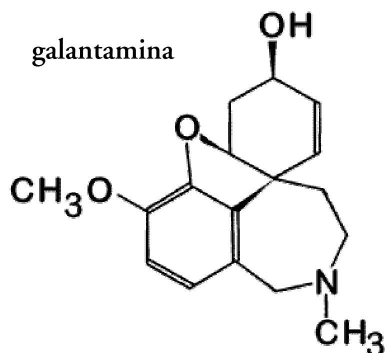
El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es en la actualidad uno de los focos principales de la industria farmacéutica. El desarrollo de drogas ha sido focalizado sobre aquellos agentes que neutralicen la pérdida de la actividad colinérgica, tales como *tacrine, donepezil, rivastigmina* y *galantamina*. Estos agentes parecen ser más beneficiosos en el largo plazo siempre que pueda actuarse en etapas tempranas de la enfermedad.
Un papel importante en esta enfermedad parece jugar el núcleo basal de Meynert, el cual emite proyecciones colinérgicas a todo el área de mesocórtex, especialmente el lóbulo temporal y las áreas frontal y parietal asociadas. Al momento se han obtenido éxitos parciales o limitados con agentes agonistas directos M_1 (muscarínicos-1) probablemente debido a su falta de selectividad *versus* otros subtipos de receptores muscarínicos. Los antagonistas muscarínicos M_2 demostraron incrementar los niveles sinápticos de *acetilcolina* luego de una administración oral a ratas, pero su selectividad *versus* otros subtipos de receptores muscarínicos también es modesta.

Galanto *(Galanthus nivalis* L.): Se trata de una planta de raíz bulbosa originaria de Europa central y meridional, a predominio de la región Mediterránea y montañosa, llegando en el este hasta el Cáucaso. La droga vegetal está constituida por el bulbo, el cual contiene el alcaloide galantamina, sustancia que ya ha sido sintetizada. En la periferia de la región neuronal, la *galantamina* evidenció facilitar la transmisión en ganglios vegetativos y en conexiones neuromusculares. En gran medida incrementa el efecto de la *acetilcolina* tanto sobre músculo estriado como liso. El aumento en la actividad contráctil de la musculatura estriada no sería únicamente patrimonio de un acúmulo de *acetilcolina* endógena, sino también por un efecto directo sobre el sistema colinérgico de las fibras musculares.



La *galantamina* se comporta como un inhibidor específico, competitivo y reversible de la enzima *acetilcolinesterasa*. En estudios realizados en conejos se pudo demostrar también que es un modulador alostérico en receptores colinérgicos nicotínicos potenciando los ligandos de la neurotrasmisión colinérgico-nicotínica. Se postula por otra parte que en su mecanismo de acción intervendría también sobre el metabolismo β-amiloideo.
A su vez, estudios en ratas han demostrado que la *galantamina* puede actuar sobre lesiones neurodegenerativas propias de algunos estadios tempranos de la Enf. de Alzheimer. Su administración a más de 1.000 pacientes con enfermedad de Alzheimer (leve a moderado) en dosis de 16-32 mg/día a través de siete trabajos clínicos a doble ciego *versus* placebo durante 5-6 meses, ha evidenciado una mejoría de las funciones cognitivas, a la vez que mejora aspectos relacionados con la conducta, comportamiento y las actividades de la vida diaria.
Cuando el tratamiento se extendió a 12 meses, el grupo que continuó luego de los 6 meses con 24 mg/día de *galantamina* demostró mejorías clínicamente significativas en las funciones cognitivas respecto al grupo post-galantamina que continuó únicamente con placebo. Otros estudios clínicos doble ciego, randomizados, efectuados sobre casi 600 pacientes a lo largo de seis meses de tratamiento, demostraron que el *hidrobromuro de galantamina* (Reminyl®) en dosis de 24 mg/día, actúa beneficiosamente también en aquellos casos de enfermedad de

Alzheimer originados en un déficit cerebrovascular o demencia de origen vascular. Los beneficios fueron medidos por medio de la subescala ADAS-cog, que mide la capacidad cognitiva de los sujetos que padecen esta enfermedad. En este sentido, la administración de 2 mg/k intraperitoneal de *galantamina* a ratas ha demostrado mejorar la capacidad de aprendizaje de los animales tras una oclusión carotídea de 20 minutos. De ello se deduce que este alcaloide puede ser usado durante el tratamiento clínico precoz de trastornos relacionados con isquemia vascular cerebral.





Farmacocinética: Estudios efectuados con *hidrobromato de galantamina* (Nivalin®) demostraron que tanto la forma sólida oral como la líquida inyectable presentan una biodisponibilidad cercana al 100%. Estudios en roedores determinaron que la *galantamina* rápidamente cruza la barrera hematoencefálica llegando de manera efectiva al circuito neuronal. La vida media de la droga fue estimada en 7 horas, luego de una toma oral de 24 mg en humanos. La galantamina se metaboliza en hígado interviniendo en la vía del sistema enzimático citocromo P450, en las isoformas CYP2DG y CYP3A4.

Efectos Adversos y/o Tóxicos: Los mismos están relacionados con la *galantamina*, que al igual que otros inhibidores de la *colinesterasa*, puede producir trastornos gastrointestinales (náuseas o vómitos con más frecuencia), inquietud o vértigo, los cuales se incrementan con dosis altas. En ese sentido ha demostrado una mejor tolerabilidad que la *rivastagmina.* A nivel central se ha señalado la presencia de fatiga, mareos, cefalea, somnolencia, confusión, insomnio (alrededor del 5%). El temblor relacionado con los tratamientos con galantamina representan un acontecimiento poco frecuente. Con menor frecuencia se ha reportado pérdida de peso, bradicardia intensa y crisis sincopal, rinitis e infecciones d elas vías urinarias.

Dosis masivas o sobredosis excesivas pueden causar hiperventilación, excesiva salivación, bradicardia y cólicos intestinales intensos. En estos casos se recurrirá al *diazepam* y/o *atropina* como antídotos. En los trabajos clínicos efectuados se pudo observar que la tasa de efectos adversos era superior al placebo cuando se administraban 24-32 mg/día de *galantamina*, pero similares al placebo cuando la dosis era de sólo 16 mg/día. A nivel clínico la *galantamina* presenta buena tolerabilidad, sin provocar cambios en los parámetros hematológicos y/o bioquímicos, y quizás lo más importante, sin producir signos de hepatotoxicidad.

Contraindicaciones: No administrar en casos de bradicardia, severa hipotonía, infarto de miocardio reciente, epilepsia, estados hiperquinéticos, ciertas formas de enfermedad de Parkinson, asma bronquial, broncoespasmo, diabetes mellitus y obstrucciones de los tractos urinarios y digestivos.

Interacciones Medicamentosas: La *galantamina* puede potenciar los efectos de todas las drogas parasimpaticomiméticas. Combinada con inhibidores de la MAO (monoaminooxidasa) puede desencadenar una crisis hipertensiva.

Dosis: La *galantamina* mejora los síntomas generales y cognitivos con dosis de 16 mg/día o mayores, en las personas con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada al menos durante seis meses. Una mayor proporción de personas que tomaron *galantamina* comparadas con aquellas que tomaron placebo, mejoraron o permanecieron estables en las calificaciones después de tres a seis meses de tratamiento. Se encontraron pruebas de mejoría en las medidas de las actividades de la vida diaria y los síntomas conductuales.

Ginkgo *(Ginkgo biloba* L): Se han llevado a cabo importantes trabajos clínicos con el extracto estandarizado *EGb 761* (24% de glicósidos flavónicos y 6% de terpenolactonas) en pacientes con déficits cognitivos importantes. Un primer ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, sobre 40 pacientes con enfermedad de Alzheimer a los cuales se les administró una dosis de 120 mg diarios de *EGb 761*, pudo demostrar luego de un mes de tratamiento, mejorías en el área de la atención, memoria y psicomotricidad, con aumento de la actividad *alfa* en el EEG, respecto a los grupos control.



En un ensayo clínico simple en pacientes con demencia senil, la administración de 240 mg de *EGb 761* junto a una dosis oral de 40 mg de la droga *tacrine (tetrahidroaminocrina)*, conocida como "activador cognitivo", reveló un incremento en la actividad alfa del EEG (7,5-13 Hz) en mayor medida que con la droga tacrine sola. Otro estudio randomizado doble-ciego que abarcó 156 pacientes con demencia primaria degenerativa senil y presenil (divididos en dos grupos), evidenció mejorías con la administración de extractos estandarizados de *EGb 761* al cabo de 24 semanas de tratamiento. La administración de 240 mg diarios por vía oral a 79 pacientes evidenció mejorías clínica y estadísticamente significativas respecto al grupo control (77). Sólo cinco pacientes evidenciaron efectos adversos importantes (trastornos gastrointestinales y cefaleas) los cuales desaparecieron al suspender la medicación.

Un nuevo ensayo clínico, doble-ciego, sobre 202 pacientes con demencia asociada a Enfermedad de Alzheimer o infartos múltiples, a quienes se les suministró extractos de *Ginkgo biloba* estandarizados en dosis de 120 mg/día a lo largo de 52 semanas, concluyó que el 37% del grupo que había recibido el tratamiento con *ginkgo* mostró mejorías significativas medidas en diferentes tests cognitivos y de adaptabilidad social, respecto a un 23% del grupo que recibió placebo. En contraste, el 40% del grupo que recibió placebo mostró señales de empeoramiento contra sólo el 19% del grupo que recibió *ginkgo.*

En sendos metaanálisis que incluyeron más de 50 trabajos clínicos sobre demencia y alteraciones cognitivas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, se concluyó que los extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* administrados por vía oral (120-240 mg/día) durante 3-6 meses, mejoran parcial pero significativamente *(versus* placebo) los trastornos cognitivos en la mayoría de los pacientes, más allá de ciertos déficits observados en la mayoría de los trabajos relacionados con los criterios de inclusión de pacientes sin una diferenciación cierta entre demencia y enfermedad de Alzheimer.

Referencias

- Allain H. *et al*. (1993). Effect of two doses of *Ginkgo biloba* extract on the dual-coding test in elderly subjects. *Clin. Ther.* 15: 549-58.
- Artmann G.; Möller B; Schikarski C.; Zink S. and Rösen P. (1991). Changes in red cell micromechanics as ex vivo bioassay for drug effects. (Abstract). 7ª European Conf. Clinical Hemorheol. 11: 751.
- Auguet M.; De Feudis F.; Clostre F. and Degheng R. (1982). Effects of an extract of *Ginkgo biloba* on rabbit isolated aorta. *Gen. Pharmacology*. 13: 225-230.
- Bachus R. (1999). The O-demethylation of the antidementia drug galanthamine is catalised by cytochrome p4502D6. *Pharmacogenetics*. 9 (6): 661-8.
- Baraka A. and Harik S. (1977). Reversal of central anticholinergic syndrome by galanthamine. *JAMA*. 238: 2293-4.
- Bartus R.; Dean I.; Beer B. and Lippa A. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science.* 217: 408-17.
- Bazan N. (1991). Phospolipase A2 et le P.A.F, Cibles Potentielles del EGb. 761 dans la Protecction Tisulaire face à l´isquémie. School of Medicine in New Orleans. *Neurochimie Metabolisme*. Pp. 15-16
- Bianco A.; Guiso M. y Passacantili P. (1984). Iridoid and phenylpropanoid glycosides from new sources. *J. Nat. Prod.* 47: 901-2.
- Birks J., Grimley E., Van Dongen M. (2002). *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003120.
- Braquet P.; Doly M.; Bonhomme B. et Meyniel G. (1982). Peroxidation Lipidique de l´extrait de *Ginkgo biloba.* Journes Internationales du Groupe Polyphénos. Toulouse 1-2 Octubre.
- Braquet P. (1987). The ginkgolides: potent platelet-activating factor antagonists isolated from *Ginkgo biloba. Drugs of the Future*. 12: 643-99.

- Braquet P. and Hosford D. (1991). Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents. *J. Ethnopharmacol*. 32: 135-139.
- Brinker F. (1998). *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Medical Eclectic Publications. USA.
- Bryant J.; Clegg A.; Nicholson T. *et al*. (2001). Clinical and coast-effectiveness of donepezil, rivastagmine and galanthamine for Alzheimer disease. A rapid and systemic review. *Health Technol. Assess*. 5 (1): 1-137.
- Cabezón Martín C. (1997). *Diccionario de plantas medicinales según la medicina tradicional marroquí*. Edit. Noesis. España.
- Capsoni S, Giannotta S, Cattaneo A. (2002). Nerve growth factor and galantamine ameliorate early signs of neurodegeneration in anti-nerve growth factor mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(19):12432-7.
- Castaño E. y Morelli L. (1997). Proteínas anormales en la Enfermedad de Alzheimer. *Ciencia Hoy* 7 (41): 13-19.
- Chandrasekaran K.; Mehrabian Z.; Spinnewyn B.; drieu K.; Fiskum G. (2001) Neuroprotective effects of bilobalide, a component of the *Ginkgo biloba* extract (EGb 761), in gerbil global brain ischemia. *Brain Res*. 922 (2): 282-92.
- Chiu A.; Lane A and Kimball A. (2002). Diffuse morbilliform eruption after consumption of *Ginkgo biloba* supplement. *J. Am. Acad. Dermatol*. 46 (1): 145-6.
- Chung K.; Dent G.; Mc Cusker M., Guinot P.; Page C. and Barnes C. (1987). Effect of a gingkgolide mixture in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* .Pp. 248-251.
- Cianfrocca C, Pelliccia F, Auriti A, Santini M. (2002). *Ginkgo biloba*-induced frequent ventricular arrhythmia. *Ital Heart J.* 3(11): 689-91.
- Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, Waugh N. (2002). Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 18(3):497-507.
- Davis K.; Yamamura H. (1978). Cholinergic under activity in human memory dosorders. *Life Science*. 229: 1729-1734
- Defeudis F. (1991). *Ginkgo biloba* extract (EGb 761): Pharmacological activities and clinical applications. Paris. Éditions Scientifiques Elsevier. pp. 50-51/78-84
- Defeudis F. (2002). Bilobalide and neuroprotection. *Pharmacol Res* 46 (6):565-568
- Dolly J.; Droy Lefaix M.; Bonhomme B. and Braquet P. (1986). Effect de l´extrait de *Ginkgo biloba* sur l' electrrophisiogie de la rétine isoleé de rat diabetique. *La Press Medicale* 31: 1480-1483
- Döpke W. (1981). The eburnamine-vincamine alkaloids. In: The Alkaloids: Chemistry and Physiology. RGA. Rodrigo Ed., New York, Academic Press. 20: 297-332.
- Dubreuil C. (1988) Therapeutic trial in acute chochlear deafness: comparative study with *Ginkgo biloba* and nicergoline. In: *Rokan Ginkgo biloba: recent results in pharmacology and clinic.* Berlin: Springer- Verlag.
- Duraffourd C., Lapraz J. (1987). *Cuadernos de Fitoterapia Clinica.* nº 4. Ed. Masson.
- Dutov A.; Gol'tvanitsa V.; Temnikova I. and Fedetova A. (2001). Cavinton® in epilepsy treatment and prevention. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S S Korsakova*. 101 (11): 59-61.
- Emara L.; El-Menshawi B. and Estefan M. (2000). In vitro, in vivo correlation and comparative bioavailability of vincamine in prolonged-release preparations. *Drug. Dev. Ind. Pharm*. 26 (3): 243-51.
- Erkinjuntii T. (2001). Galanthamine improves dementia in patients with cerebrovascular disease. 53º Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Reuters Health, Philadelphia. May 10.
- Ernst E. and Matrai A. (1986). Hämorheologische in vitro effeckte von *Ginkgo biloba. Herz/Kreisl*.18: 358.
- Giacobini E. (2000). Cholinesterase inhibitors stabilize Alzheimer's disease. *Ann. New York Acad. Sci*. 920: 321-7.
- Granger A. (2001). *Ginkgo biloba* precipitating epileptic seizures. *Age Ageing*. 30 (6): 523-5
- Greenlee W.; Clader J.; Asberom T.; McCombie S.; Ford J. *et al*. (2001). Muscarinic agonist and antagonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Farmaco* 56 (4): 247-50.
- Gruenwald J.(Ed.) (1998). *PDR for Herbal Medicines.* 1st Ed. Medical Economic Company. USA.
- Haguenauer J. *et al*. (1986).Traitement des troubles de l´equilibre par l´extrait de *Ginkgo biloba. Presse Medicale* 15: 1569-72
- Hake A. (2001). Use of cholinesterase inhibitors for treament of Alzheimer disease. *Cleve Clin. J. Med.* 68 (7): 608-9; 613-4; 616.
- Hamann K. (1985). Physikalische therapie des vestibulären schwindels. *Therapiewoche*. 35: 4586-90.
- Hindmarch I. (1986) Activité de l´extrait de *Ginkgo biloba*. sur la mémorie à court terme. *La Presse Med*.15: 1592-93.
- Hofferberth B. (1994). Efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Human Psychopharmacol* 9: 215 - 222.
- Horvath B.; Marton Z.; Halmosi R.; Alexy T.; Szapary L.; Vekasi J.; Biro Z.; Habon T.; Kesmarky G. and Toth K. (2002). In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam and vinpocetine. *Clin. Neuropharmacol*. 25 (1): 37-42
- Iliev A.; Traykov V.; Mantchev G.; Stoykov I.; Prodanov D.; Yakimova K. and Krushkov I. (2000). A post-ischaemic single administration of galanthamine, a cholinesterase inhibitor, improves learning ability in rats. *J. Pharm. Pharmacol*. 52 (9): 1151-6.
- Itil T. and Martorano D. (1995). Natural substances in psychiatry. *Ginkgo biloba* in dementia. *Psychopharmacol. Bull*. 31: 147-58.

- Izzo A. and Ernst E. (2001). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systemic review. *Drugs*. 61 (15): 2163-75.
- Janssens D. *et al*. (1995). Protection of hipoxia-induced ATP decrease in endothelial cells by *Ginkgo biloba* extract and bilobalide. *Biochem. Pharmacol*. 50: 991-9.
- Kanowski S.; Herrmann W.; Stephan K.; Wierich W and Horr R. (1997). Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Phytomedicine* 4 (1): 3-13.
- Kewitz H. et al. (1994). Galanthamine, a selective nontoxic acetilcholinesterase inhibitor is significantly superior over placebo in treatment of SDAT. *Neuropsychopharmacol*. 10 (Suppl. Part 2): 130.
- Kleijnen J. and Knipschild P. (1992). Drug Profiles*: Ginkgo biloba. Lancet*. 340: 1136-9.
- Koch E. and Chatterjee S. (1993). The aplication of extract of EGb 761 in the treatment of vascular diseases . *Hemostaseology* 13: 11- 27.
- Kolarov G.; Orbetsova M.; Nalbanski B.; Kamenov Z.; Georgiev S.; Filipov E.; Petrova I.; Marinov B. and Georgiev G. (2001). Complex effects of Cavinton® on climateric symptoms. *Akush Ginekol. (Sofiia)*. 42 (2): 37-41.
- Kreiglstein J. (1996). Two day Symposium on Phytomedicines. 212º. American Chemical Society Meeting, Orlando Florida. August 27-28.
- Le Bars P.; Katz M.; Berman N. *et al*. (1997). A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. *JAMA*. 278: 1327-32.
- Le Bars P.; Velasco F.; Ferguson J.; Dessain E.; Kieser M. and Hoerr R.: (2002). Influence of the severity of cognitive impaiment on the effect of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiol.* 45 (1): 19-26.
- Lebuisson D.; Leroy L.; Rigal G. (1986). Treatment of senile macular degeneration with *Ginkgo biloba* extract. *Presse Medicale* Pp. 15.
- Leigh E. (1997). *Ginkgo biloba:* ancient tree helps Americans age more gracefully. *Herb Research News*. 2 (3): 4-5.
- Le Poncin-Lafitte M.; Martin P.; Lespinasse P. et Rapin J. (1982). Ischémie cérébrale après ligature non simultanée des artères carotides chez le rat: Effet de l´extrait de *Ginkgo biloba. Semaine des Hospitaux de París*. 58: 403-406..
- Lilienfeld S. and Parys W. (2000). Galanthamine: additional benefits to patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr*. *Cogn. Disord*. 11 (Suppl. 1): 19-27.
- Lilienfeld S. (2002). Galantamine--a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 8(2):159-76.
- Loffler T.; Lee S.; Noldner M.; Chaterjee S.; Hoyer S. and Schliebs R. (2001). Effect of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on glucose metabolism-related markers in streptozotocin-damaged rat brain. *J. Neural Transm*. 108 (12): 1457-74.
- López O., Becker J. (2002). Treatment of Alzheimer s disease. *Rev Neurol* 35 (9): 850-9.
- Luthringer R. *et al*. (1984). Effect of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on aging and age-related disorders. Elsevier, Paris. Pp. 107-18.
- Lyon M.; Cline J. and Totosy de Zepetnek J. (2001) Effect of the herbal extract combination of *Panax quinquefolius* and *Ginkgo biloba* on attention-deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *J. Psychatr. Neurosci*. 26: 221-8.
- Marcocci L. and Maguire J. (1994). The nitric oxide scavenging properties of *Ginkgo biloba* extract. *Biochem. Biophys. Res. Comm*. 201: 748-55.
- Meelicke A. (2001). The pharmacological rationale for treatment vascular dementia with galanthamine (Reminyl)®. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 120: 24-8.
- Meyer B. (1988). A multicenter randomized double-blind study of *Ginkgo biloba* extract versus placebo in treatment of tinnitus. In Rokan: *Ginkgo biloba: recent results in Pharmacology and clinic.* Berlin: Springer-Verlag..
- Moreau J.; Eck C.; McCabe J. and Skinner S. (1988). Absortion, distribution and excretion of tagged *Ginkbo biloba* leaf extracts. Springer-Verlag. Pp. 37-45.
- Natali R.; Rachinel J. and Pouyat P. (1990) *Tanakene en los sindromes cocleovestibulares que acusan una etiologíavascular .* Centro Hospitalario Internacional de Martreuil, Francia.
- Nieder M. (1991). Pharmacokinetic der Ginkgo-flavonole in plasma. Münch. *Med. Wochenschr*. S61-2.
- Nordberg A. and Windblad B. (1981). Cholinergic receptors in human hippocampus: Regional distribution and variance with age. *Life Scient*. 29: 1937-44.
- Oken B.; Storzbach D.; Kaye J. (1998). The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 55: 1409-15.
- Olin J. and Schneider L. (2001). Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 1: CD001747.
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B. (1995). *Fitoterapia Aplicada*. Ed. Micoff. España.
- Pincemail J.; Dupuis M.; Nascr C. *et al.* (1989). Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of *Ginkgo biloba* extract. *Experientia*. 45: 708-712.
- Pizzorno J. and Murray T. (1985). A textbook of natural medicine. Seattle W.: J. Bastyr College Public.

- Raabe A. and Raabe M. (1986). Extracto de *Ginkgo biloba* y perimetría computada en insuficiencia cerebro retiniana. Phoenix Laboratories. *Terapiewoche*. 36: 3157.
- Raskind M.; Peskind E; Wessel T. and Yuan W. (2000). Galantamine in Alzheimer's disease. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The galanthamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 54 (12): 2261-8.
- Reisser C. and Weidauer H. (2001). *Ginkgo biloba* extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double-blind study. *Acta Otolaryngol*. 121 (5): 579-84.
- Ren de C., Du G., Zhang J. (2002). Protective effect of *Ginkgo biloba* extract on endothelial cell against damage induced by oxidative stress. *J Cardiovasc Pharmacol* 40 (6):809-14.
- Rhee I.; Van de Meent M.; Ingkaninan K. and Verpoorts R. (2001). Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. *J. Chromatogr*. *A*. 915 (1-2): 217-23.
- Robak J.and Gryglewski R. (1988). Flavonoids are scavengers of superoxide-anions. *Biochem Pharm*. 37: 837-41
- Roncin J.; Schwartz F.; D'Arbigny P. (1996). EGb 761 in control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure. *Aviation Space Environ Med*. 67 (5): 445-452.
- Rosenblatt M. and Mindel J. (1997). Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *New Engl. J. Med*. April 10, pp. 1108.
- Rowin J. and Lewis S. (1996). Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo. *Neurology*. 46: 1775-6.
- Saracco J. and Estachy G. (1982). Estudio de Tanakan® sobre la microcirculación ocular. Servicio de Oftalmología. Hospital Santa Margarita, Francia.
- Schneider B. (1992). *Ginkgo biloba* extract bei peripheren arteriellen Verschlusskrankeheiten. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 42 (1): 428-36.
- Schindowski K.; Leutner S.; Kressmann S.; Eckert A. and Muller W. (2001). Age-related increase of oxidative stress-induced apoptosis in mice prevention by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). *J. Neural Transm*. 108 (8-9): 969-78.
- Scott L. and Coa K. (2000). Galanthamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs.* 60 (5): 1095-1122.
- Stahl S. (2000). The new cholinesterase inhibitors for Alzheimer disease. Part. 1: their similarities are different. *J. Clin*. *Psychiatry*. 61 (10): 710-1.
- Subhan Z. and Hindmarch I. (1984). The psicopharmacological effects of *Ginkgo biloba* extract in normal healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 4: 89-93.
- Tang F.; Nag S.; Shiu S. and Pang S. (2002). The effects of melatonin and *Ginkgo biloba* extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with beta-amiloid. *Life Scie*. 71 (22): 2625-31.
- Tariot P.; Solomon P.; Morris J.; Kershaw P.; Lilienfeld S. and Ding C. (2000). A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galanthamine in Alzheimer's disease. The galanthamine USA-10 Study Group. *Neurology.* 54 (12): 2269-76.
- Unal I.; Gursoy Ozdemir Y.; Bolay H.; Soylemezoglu F.; Saribas O. and Dalkara T. (2001). Chronic daily administration of selegiline and EGb 761 increase brain's resistance to ischemia in mice. *Brain Res*. 917 (2): 174-81.
- Vorberg G. (1985). *Ginkgo biloba* extract: a long term study on chronic cerebral insufficiency in geriatric patients. *Clin Trials J.* 22: 149-57.
- Vorberg. G. (1989). Evalution sous Extrait de.*Ginkgo biloba* des principaux symptômes du dèficit cérébral lié à la sénescence . *Clinical Trials J.* 33: 123-9.
- Wilcock G.; Lilienfeld S. and Gaene E. (2000). Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *British Med. J.* 321 (7271): 1445-9.
- Wilkinson D., Hock C, Farlow M, van Baelen B, Schwalen S. (2002). Galantamine provides broad benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease (MMSE < or = 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 56 (7):509-14.
- Woerdenbag H. and Van Beek T. (1997). *Ginkgo biloba*. In: Adverse Effects of Herbal Drugs. De Smet P. *et al*. (Ed). Springer-Verlag. Vol. 3: 51-66.
- Woodruff Pak D.; Vogel R (III) and Wenk G. (2001). Galantamine: effect on nicotinic receptor binding, acetylcholinesterase inhibition and learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 98 (1): 2089-94.
- Zhang Y., Li P., Li D. (2003). Effect of *Ginkgo biloba* leaf extract on electroencephalography of rat with cerebral ischemia and reperfusion. *Acta Pharmacol Sin* 24(2):157-62.

PLANTAS ALUCINÓGENAS



Desde tiempos remotos el hombre ha hecho uso de plantas alucinógenas, en la mayoría de los casos vinculado a aspectos ceremoniales y no adictivos. Lamentablemente, el sacar fuera de contexto estas especies vegetales, ha posibilitado la irrupción de personas inescrupolosas en el montaje de un fabuloso negocio que no ha hecho más que acentuar las miserias y la degradación del hombre en gran parte del planeta. Los intentos por legalizar el consumo de drogas es una muestra más de la incapacidad de manejo de las autoridades de salud y reconocer la derrota frente a este flagelo que suma miles de vidas año tras año.
A continuación se incluirán las principales especies con contenido de alcaloides alucinógenos, para obtener una visión farmacológica que pueda intentar validar (o no) una posible aplicación en áreas de salud.

MARIHUANA (*Cannabis sativa* L.)

Se trata de una planta anual dioica (a veces monoica), perteneciente a la familia de las *Cannabináceas* (algunos autores la incluyen como *Moráceas),* de origen asiático, siendo posteriormente introducida en muchos países de clima tropical, encontrándose ejemplares hasta los 3.000 metros de altitud. En algunos países se cultiva para obtener aceite de sus semillas y fibra (Rusia, Ucrania, Hungría, Rumania, Polonia, Inglaterra, Francia y España). En cambio, otros países la cultivan para extraer la droga clandestinamente (sudeste de Asia, Fidji, Polinesia, India).

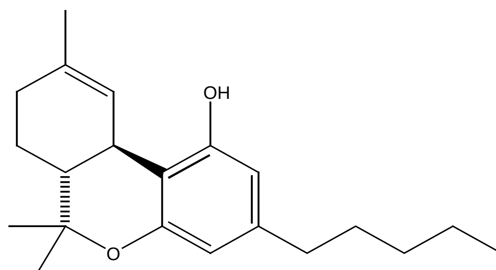


Algunos botánicos consideran a *Canabis indica* L. como sinónimo de *Cannabis sativa,* aunque existen evidencias que se trataría de una especie con diferencias taxonómicas y de actividad farmacológica. Existe una tercera variedad (menos importante que las anteriores) conocida como *Cannabis ruderalis,* que crece en la zona norte de la ex-URSS, principalmente en Siberia. La droga vegetal está conformada por la sumidad florida de las plantas femeninas desecadas (conocidas como *cogollos).* Aunque todas las partes de la planta de ambos sexos contienen sustancias psicoactivas, las mayores concentraciones de estos compuestos se encuentran en los brotes florecidos de plantas femeninas. La droga presenta olor y sabor fuerte y característico. La utilización de la *marihuana* data de tiempos remotos, siendo un claro ejemplo de ello las anotaciones aparecidas en el herbario chino Rh-Ya correspondiente al siglo V a.C donde se hacía mención a sus efectos narcóticos.
Las mismas propiedades mencionaba Herodoto en Grecia en el 500 a.C. Galeno decía de la *cannabis* que proporcionaba hilaridad y goce. En el antiguo texto del Arthavaveda de India, se mencionaba al cáñamo como una planta útil contra la ansiedad. Los antiguos israelíes usaban las fibras del tallo para hacer telas, aunque con el advenimiento del lino y el algodón esta práctica dejó de implementarse.
La fortaleza de sus fibras fue en cambio aprovechada para la confección de sogas y tapetes. Al parecer, estas últimas fueron empleadas por Moisés para construir su santuario (Éxodo 35, 10 y 17-18). Es probable que el cultivo del *cáñamo* se haya originado en el noreste de Asia. Fue descripta por primera vez como *cáñamo indio* por John Gerard en el siglo XVI. En 1545 los españoles llevaron las semillas para realizar cultivos en la zona chilena y nueve años más tarde en Perú. En 1606 es introducida en territorio canadiense por los colonos franceses mientras que 4 años más tarde es cultivada por los colonos ingleses en el territorio de Virginia.

El historiador americano Alzate menciona el uso del *cáñamo de la In*dia por parte de indígenas mexicanos en 1772. El francés J. Moreau en 1845 describe por primera vez los efectos cerebrales (en especial sobre el área cognitiva, la memoria, la sensopercepción y la euforia) que produce el consumo de cáñamo de la India. En 1896 las empresas farmacéuticas Ely Lilly y Parke Davis desarrollaron los primeros medicamentos en base a *Cannabis indica*. En la década del '30 es introducida por los mexicanos en el sur de Estados Unidos y en 1937 es registrada por la Farmacopea Oficial de Estados Unidos.

Composición Química:

Cannabinoides: Se trata de compuestos de naturaleza terpenfenólica, de los cuales se han aislado cerca de 60 destacando entre los más importantes el *delta-9-tetrahidrocannabinol* ó *delta^9-THC (1-2%), isómeros del THC (delta^8-THC, delta^9-THC-C_3), cannabinol, cannabidiol (CBD), cannabigerol, cannabicromena, cannabipinol, cannabidivarina, cannabiciclol, etc,* y sus ácidos carboxílicos correspondientes *(ácido cannabinólico* por ejemplo) que se descarboxilan a altas temperaturas como la lograda por la combustión del cigarrillo. Se encuentran mayoritariamente en los pies de plantas femeninas, en especial en la resina secretada por los tricomas presentes en las brácteas y bracteolas que envuelven el ovario.



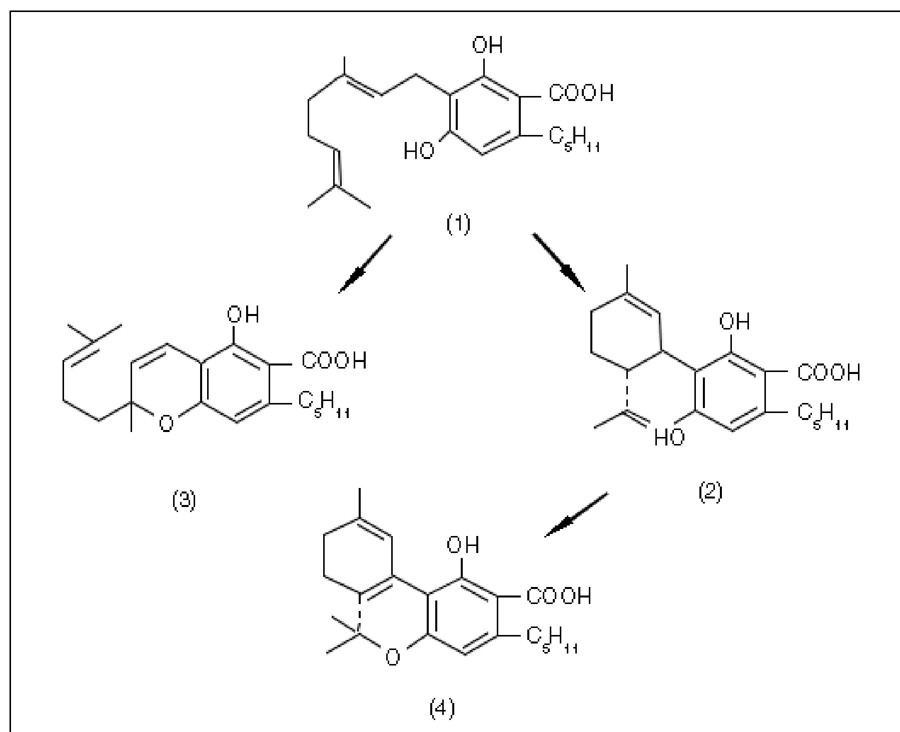
tetrahidrocannabinol

Otros: flavonoides (*flavocannabísimo, flavosativásido, glicósidos de vitexina e isovitexina, etc.),* derivados del *estilbeno, colina, carbonato de calcio, alcaloides (cannabisativina, trigonelina), aceite esencial* compuesto principalmente por *olivetol* y *canabena (sesquiterpeno).* La composición del aceite obtenido por prensado de las semillas demuestra un muy bajo tenor en ácidos grasos saturados (8%), con alto contenido en *ácido linoleico* (51-62%), *ácido linolénico* (19-25%) y *ácido gamma-linolénico* (0-3%).

Acciones Farmacológicas: Si bien el uso de la *marihuana* es ilegal en la mayoría de los países, actualmente se está revalorizando su empleo con fines medicinales. En el año 1981 aparece en la revista *The Lancet* la utilidad del THC *(delta-9-tetrahidrocannabinol)* en casos de vómitos durante tratamiento citostático, lo cual fue punto de partida para revalorizar sus efectos terapéuticos. Así se encontraron efectos analgésicos, antiespasmódicos (teóricamente útiles en esclerosis múltiple), orexígenos (indicados en pacientes con Sida), relajantes y antiglaucomatosos, aunque en la mayoría de los casos no han justificado plenamente su empleo en virtud de una relación costo/beneficio, y de una mayor actividad que la que puedan ofrecer otros compuestos vegetales indicados para los mismos fines. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad en S.N.C.: El *delta-9-THC* es una sustancia que presenta gran afinidad por las membranas neuronales, modificando la síntesis y liberación de neurotrasmisores como el *GABA, noradrenalina* y *acetilcolina.* Recientemente se ha descubierto en una experiencia *in vivo* con un paciente fumador de *marihuana*, que los *cannabinoides* pueden interactuar con receptores dopaminérgicos, incrementando la liberación de *dopamina* de las terminales nerviosas. Cuando una persona fuma un cigarrillo de *marihuana* ingiere aproximadamente un 2% de *delta-9-THC* los cuales son suficientes para provocar cambios en el estado de ánimo, memoria, coordinación motora, capacidad cognitiva, sensorio y ubicación témporo-espacial.

Comúnmente se menciona un estado inicial de euforia, hilaridad, tendencia a la sociabilidad y bienestar general, acompañado de relajación y sueño. Existe con el tiempo una despersonalización y estados confusionales a mezclar el pasado con el presente y el futuro. El discurso puede resultar confuso, risueño y hasta inverosimil. Puede predominar un cuadro de desmotivación, apatía y desinterés por el futuro.
La fuerza muscular disminuye y la bipedestación se altera cuando se cierran los ojos. Dosis mayores pueden ocasionar efectos alucinatorios, refuerzo en la percepción de los colores y sonidos, delirios y comportamientos paranoides. Se han mencionado algunos casos paradojales donde predomina la angustia, depresión y ocasionalmente sensación de pánico. Sólo bastan uno o dos cigarrillos para alterar la coordinación de órdenes simples o situaciones que requieran prestar atención como ser la de manejar un vehículo terrestre o aéreo. La duración de estos efectos puede durar desde cuatro hasta ocho horas.
Al contrario de lo que sucede con otras sustancias, los *canabinoides* son sustancias solubles en grasas y disolventes orgánicos en vez de ser solubles en agua. Ello hizo pensar que los *canabinoides* solo llegaban a la fracción lipídica de las membranas celulares y allí alteraban la organización de las proteínas responsables de la comunicación intercelular. Sin embargo con el paso del tiempo los cambios a nivel químico que experimenta el cerebro del fumador de *marihuana* conllevan paulatinamente a la *atrofia cerebral.*
La administración a monos de *delta-9-THC* produce sedación, disminución del comportamiento agresivo, pérdida de la capacidad para la realización de tareas complejas y probables alucinaciones. Por otra parte el *delta-9-THC* y varios de sus análogos sintéticos, tienen un comportamiento similar a los *barbitúricos*, es decir, prolongan el sueño por *hexobarbital*, presentan acción anticonvulsivante, deprimen reflejos polisinápticos y disminuyen el umbral para el EEG. También prolongan la acción euforizante de las *anfetaminas*.

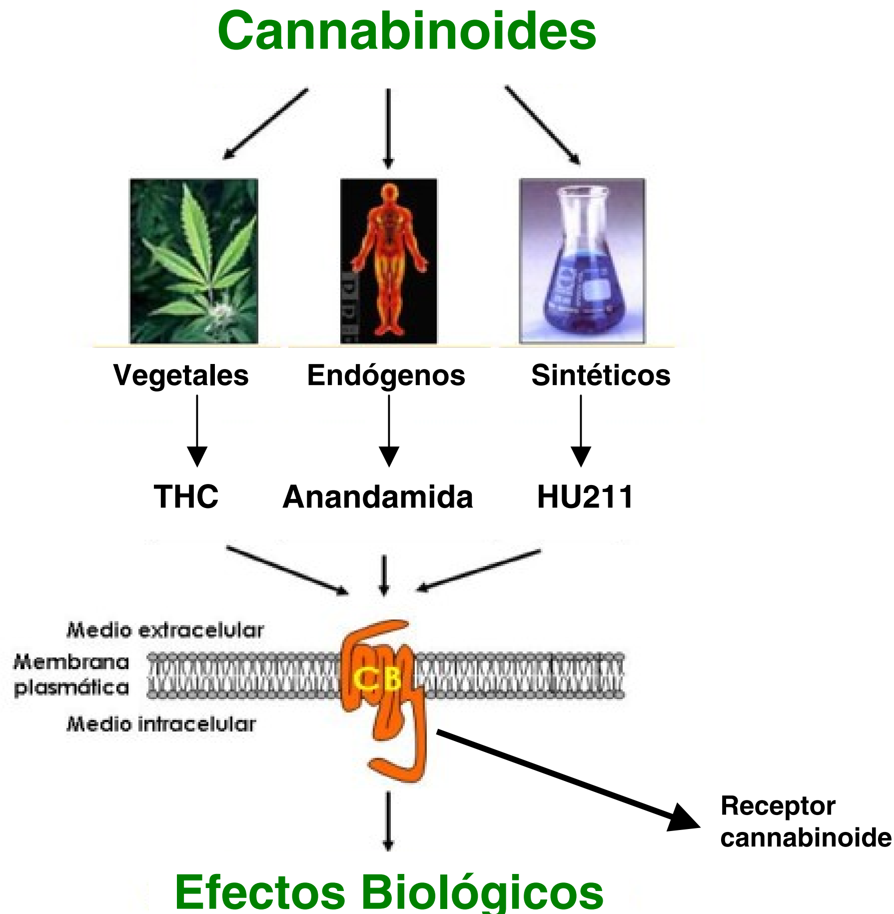


Biogénesis de los cannabinoides: (1) cannabigerol, (2) cannabidiol, (3) cannabichromene y (4) *delta*-9-tetrahydrocannabinol.

Los trastornos en la memoria reciente que produce el *delta-9-THC* fueron suficientemente estudiados. Normalmente la recuperación de la información es adecuada cuando es inmediata, es decir, cuando no hay un lapso entre el dato a memorizar y su repetición. La alteración se presenta cuando hay un intervalo entre la presentación y la recuperación de la información, por lo que se deduce que la *marihuana* afecta selectivamente el proceso de almacenamiento.

Uno de los sistemas colinérgicos del encéfalo relacionado con los procesos cognitivos y de memoria, es el sistema *septum-hipocampo*, el cual presenta receptores muscarínicos, los que son anatagonizados por el *delta-9-THC*.. De acuerdo con un reciente estudio a doble ciego controlado con placebo efectuado en 12 pacientes, se ha demostrado la utilidad del *delta-9-THC* en reducir de manera significativa, los tics observados durante el transcurso del sindrome de Tourette.

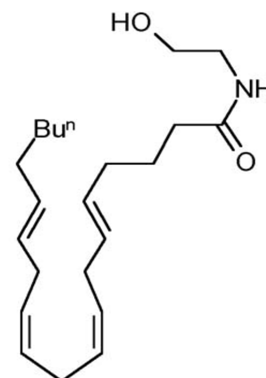
Hasta el momento se han identificado dos tipos de receptores para los *cannabinoides:* Cb_1 y Cb_2, lo cual es indicativo que existen en el organismo sustancias de tipo cannabinoide endógenas. Los receptores Cb_1 se encuentran principalmente en el cerebro siendo responsables de la mayoría de los efectos característicos del *cáñamo* tales como relajación, incremento de sensopercepciones visuales y auditivas, analgesia, depresión de la actividad motora, catalepsia, etc. En menor medida se encuentran presinápticamente en el sistema nervioso periférico, y su activación puede suprimir la liberación de determinados neurotrasmisores. La estimulación del apetito, vasodilatación en pequeñas arterias del ojo, taquicardia e inhibición de la motilidad intestinal son signos característicos de la estimulación autonómica periférica. Los receptores Cb_2 se encuentran fuera del SNC, principalmente en células del sistema inmune que intermedian en los procesos de inmunosupresión, inflamación y analgesia. Entre los *cannabinoides* endógenos se pudo descubrir una sustancia constituyente del tejido cerebral derivada del *ácido araquidónico* la cual se conoce con el nombre de *anandamida (araquidonil-etanolamina)*. Su denominación deriva del sánscrito *ananda*, que significa *felicidad*.



Con el descubrimiento de los receptores para *cannabinoides* se pudo profundizar aún más el rol que juega la *marihuana* al punto que se descubrió un gen responsable de la síntesis de estos receptores, el cual se encuentra también en células de la mosca del vinagre *(Drosophila melanogaster).* Se trata de un gen ancestral presente desde las primeras fases de la evolución humana.

Respecto a la *anandamida*, este eicosanoide puede mimetizar los efectos del *delta-9-THC*, pero es altamente susceptible a la hidrólisis enzimática. De ahí que se haya sintetizado un análogo mucho más estable llamado *metanandamida*, empleado precisamente en ensayos experimentales de actividad de cannabinoides internos. Posteriormente se descubrió un segundo eicosanoide aislado primeramente del intestino del perro y luego del cerebro de ratas, llamado *2-araquidonil-glicerol,* capaz de unirse a dichos receptores. Sorpresivamente se ha hallado en el *chocolate* tres *N-aciletanolaminas* insaturadas que han demostrado actuar como *cannabinoides* uniéndose a receptores para la *anandamida* o, de manera indirecta, inhibiendo su hidrólisis enzimática.

Se pudo constatar que la actividad de los *cannabinoides* endógenos sobre los receptores contribuye al desarrollo de actividades cerebrales relacionadas con el conocimiento, aprendizaje, memoria, estado de ánimo, movimientos, apetito y demás procesos autonómicos. El mecanismo de acción de las *anandamidas* explica de qué modo actúan los receptores para los *cannabinoides*. El mecanismo es a través de las proteínas G_i que inhiben la *adenilciclasa* y la entrada de calcio a través de los canales tipo N. La alteración en la entrada del calcio al interior de la neurona genera una alteración en la liberación de ciertos neurotrasmisores como el *glutamato*.



anandamida

Un derivado de la *marihuana,* el *dexanabinol (HU 211),* podría constituirse en el primer agente neuroprotector apto para uso humano, ya que demostró en ensayos animales no comportarse como un psicotrópico. Esta sustancia ha demostrado actuar por un triple mecanismo: bloqueando la neurotoxicidad producida por *glutamato,* inhibiendo la actividad de radicales libres tipo *peróxido* y produciendo una acción antiinflamatoria sobre las *citoquinas* productoras de necrosis tumoral. Las pruebas en fase I sobre animales ha demostrado ausencia de efectos adversos y/o tóxicos.

Farmacocinética: Se calcula que la fracción absorbida máxima de *delta-9-THC* de un cigarrillo de *marihuana* alcanza como máximo el 60% (en término medio es del 20%). Esto equivale a decir que un cigarrillo de 1 g (con un 2% de *delta-9-THC)* llevaría como máximo 10 mg de este compuesto al árbol respiratorio. La concentración plasmática alcanza su máximo a los 7-10 minutos, mientras que los efectos se suelen percibir a partir de los 30-60 minutos de la administración oral, persistiendo dos o tres horas. El *delta-9-THC* se metaboliza en su gran mayoría en el hígado, siendo la biodisponibilidad oral del 6 al 20%. El *delta-9-THC* se convierte en un metabolito activo denominado *11-HO-THC* con similares efectos que el anterior.

Efectos Adversos y/o Tóxicos: El empleo de la *marihuana* con fines recreativos genera una dependencia psíquica moderada y una dependencia física entre leve y nula. La tolerancia es relativamente pequeña. No existen evidencias que indiquen que la *marihuana* constituya un pasaje hacia drogas más duras. No obstante existen experiencias en animales que indican los beneficios de la terapia con *litio* en casos de dependencia.



La mayoría de los *cannabinoides* (diferentes al *delta-9-THC)* no son psicoactivos o lo son en mucha más baja potencia, aunque pueden interactuar con el *delta-9-THC*. Se han sintetizado muchos derivados del *delta-9-THC*, algunos de los cuales pueden ser más potentes que los productos de la planta natural. Incluso durante la combustión del cigarrillo los productos del *cannabis* pueden originar centenares de compuestos adicionales que tienen ingerencia en la toxicidad a largo plazo. Los trastornos e infecciones broncopulmonares son una complicación cada vez más frecuente en fumadores de *marihuana* crónicos.

El "alquitrán" producido durante la combustión de la *marihuana* se ha comprobado más carcinogénico que el propio tabaco, siendo los pulmones el blanco preferido del desarrollo carcinogenético. Entre los efectos colaterales más frecuentes debido al hábito de fumar *marihuana* se observan: irritación ocular, apatía, depresión, cuadros de pánico, desmotivación general, alteraciones de la memoria y la concentración (incluso luego de bastante tiempo de haber dejado la droga), disminución del flujo sanguíneo cerebral y distorsión de la realidad, entre otros. Los cambios observados a nivel neuronal en muchos casos son irreversibles. Los daños ocasionados son directamente proporcionales a la cantidad de cigarrillos fumados y al tiempo durante el que se mantuvo el vicio. Se ha observado también una mayor tendencia al suicidio en aquellas personas que mantenían una mayor frecuencia de relaciones sexuales.

También se ha relacionado al uso de *marihuana* con brotes psicóticos y esquizofrenia, en especial en gente joven. En algunos animales intoxicados con hojas y flores de esta especie (más bovinos que caballos) se han observado cuadros de hiperirritabilidad y nerviosismo seguidos por depresión e incoordinación del SNC. Dosis elevadas de *marihuana* administradas por vía parenteral a animales de laboratorio causan depresión de la función ovárica (dosis-dependiente), disminución de las hormonas LH (luteinizante) y FSH (folículo estimulante) como así también ciclos anovulatorios. En los animales machos se ha observado menor espermatogénesis.
La *marihuana* es responsable de unas 400 mil muertes anuales en todo el mundo entre las cuales se encuentran aquellas provocadas por accidentes de tránsito, uso concomitante con otras drogas recreativas, suicidios y enfermedades oncológicas a los cuales la droga no sería ajena. Sin embargo a este respecto, una encuesta realizada con oncólogos norteamericanos reveló que más de la mitad estaban de acuerdo con la aplicación de esta droga con fines terapéuticos, si el caso lo justificara

Contraindicaciones: Más allá de las razones obvias para descartar su empleo durante el embarazo, el fumar *marihuana* en dicha etapa de la vida puede ocasionar el aborto. Al respecto, el extracto acuoso de las hojas de *Cannabis sativa* administradas en dosis de 125, 200, 400 y 800 mg/k por vía oral en ratas, mostraron 18, 21, 23 y 27% de casos de abortos respectivamente. Por su parte, en los casos en que se mantuvo el embarazo se pudieron observar efectos teratogénicos. La exposición prenatal al *delta-9-THC* induce cambios bioquímicos irreversibles en SNC, tales como alteraciones en la expresión de la *tirosina hidroxilasa* cerebral, cambios endócrinos en el eje hipófiso-adrenocortical que persisten hasta la edad adulta, como así también cambios neuroconductuales permanentes.

Interacciones Medicamentosas: La ingesta de alcohol (en altas cantidades) concomitantemente con el fumar *marihuana* incrementa las recaídas o brotes de *esquizofrenia* según estudios realizados sobre 62 pacientes. Asimismo, la combinación entre alcohol y *marihuana* ha demostrado una mayor tendencia al suicidio en estudiantes secundarios de Norteamérica, aunque no tan frecuentes como las observadas con *cocaína*. Recientes estudios confirmaron un efecto sinergístico entre *hidroxianisol butilado* (un aditivo alimentario) y el *delta-9-THC* en la producción de efectos citotóxicos en células de pulmón.

Usos Etnomedicinales: La *marihuana* cumple un importante papel tanto de manera ceremonial como remedio anestésico o narcótico en las tribus africanas y asiáticas. Se emplea tanto el follaje como la resina de la planta femenina, la cual es segregada a partir de un sistema glandular ubicado en ramas y hojas, que se prepara de varias maneras, pudiendo mascarse, fumarse, comerse o hasta incluso beberse, en todos los casos con fines narcóticos. En América fuman las hojas y espigas florecidas mientras que en Paquistán y Afganistán lo hacen con la resina. Los musulmanes la ingieren o fuman.
En India la utilizan de tres maneras: una vez preparada se come o bebe *(bhang),* se come o se fuma *(charas)* o sólo se fuma *(ganja).* En Medio Oriente y África del Norte el exudado resinoso seco obtenido se denomina *hashish* y en el Lejano Oriente *charas.* El extracto obtenido de esta planta es empleado aún hoy por ciertas comunidades como analgésico incorporado a emplastos o ungüentos (debido a su buena solubilidad en colodiones), para ser aplicado por ejemplo, en los callos de los pies. La tintura de flores y hojas era utilizada antiguamente por su efecto euforizante y antidepresivo. Externamente se aplica como analgésico, aunque debe tenerse en cuenta que los *cannabinoides* penetran por piel. Los frutos (desprovistos de *cannabinoides)* se emplean como hipolipemiantes.

Variantes de Uso Ilegal

Picadura: También denominada *grifa, María (Colombia, México, etc), marihuana* o *kifi* (cuando se mezcla con tabaco). Esta variante se elabora a partir de la parte foliar y floral de la planta femenina, la cual se deseca y trocea hasta el tamaño de la picadura. A veces se mezcla con tabaco. Según el contenido en *delta-9-THC* (1 ó 2%) se considera de baja o alta calidad, consumiéndose en forma inhalatoria a la manera de un cigarro (conocido vulgarmente como *porro* o *canuto).*

Polvo: Extraído de unos minúsculos pelillos de las hojas y flores femeninas que contienen *delta-9-THC* y otros componentes. Este polvillo untuoso se prensa para formar unas pastillas protegidas con papel celofán o de estaño. Popularmente se las conoce como *hashish, has, costo* o *chocolate.* El contenido en THC oscila entre 4 y 11%, siendo casi cinco veces más potente que la variante anterior.

Se consume inhalando su humo a través de pipas fabricadas manualmente con papel de plata o en *arguilas (narguilé),* con líquido en su interior (agua, gaseosa, etc). Al pasar el humo por el líquido, el *hashish* se ablanda sin dañar la garganta. Se consume junto a productos comestibles o golosinas (por el supuesto efecto hipoglucemiante del *delta-9-THC).*

<u>Resina</u>: Se trata de una sustancia oscura similar a la brea, obtenida naturalmente a partir de los pelos granulosos de la planta femenina. La concentración en *delta-9-THC* es superior al 50%.

<u>Extracto</u>: Se obtiene de los pelillos y glándulas de la planta a través de diversos disolventes, entre ellos la nafta. Por acción del calor, el líquido obtenido se concentra posteriormente, dejando un residuo verde oscuro o negruzco. La concentración en THC es cercano al 65% y se conoce popularmente como *aceite de hashish, hashish líquido* ó *marihuana líquida.* Se consume impregnando con varias gotas de este líquido el papel de un cigarrillo de tabaco común, procediéndose luego a su fumado. También se puede utilizar en la preparación de comidas, añadido al vino o untado en el pan.







COCA *(Erythroxylon coca* L.)

Se trata de un arbusto angiospermo y dicotiledóneo perteneciente a la familia *Erythroxylaceae,* que puede alcanzar los 5 metros de altura en estado salvaje; aunque en cultivo suele podarse para mantenerlo a una altura constante de 2 metros. La hoja de *coca* (droga vegetal) proviene de especies arbóreas andinas entre las que se conocen más de 200 correspondientes al género *Erythroxylon*, pero las económicamente importantes y cultivadas son tres: *Erythroxylum coca* Lam *var. coca*., *Erythroxylum truxillense* Rusby *(coca de Trujillo)* y *Erythroxylum novogranatense* Hieron. La presencia de numerosas variedades silvestres emparentadas con estas dos especies en las regiones de Perú y Bolivia, hace de ambos países los máximos exponentes de su cultivo, domesticación y consumo. *Erythroxylon coca* se cultiva en Bolivia, Perú y Ecuador, sobretodo en las regiones tropicales del este entre los 500-2000 metros de altura. También se cultiva en Taiwán, Sri Lanka e Indonesia. El primer productor es Perú, seguido de Bolivia, quien a su vez, es segundo productor de *cocaína* detrás de Colombia.
Si bien es común relacionar a la hoja de *coca* con el consumo de *cocaína*, debe señalarse que esta planta ha constituido un cultivo tradicional de más de 4.000 años de historia en los territorios andinos de Sudamérica. El consumo total anual de hojas de *coca* en la región del altiplano alcanza los 10 millones de kilogramos. Se calcula que alrededor del 25% de la cosecha es consumida por la población indígena para su masticado. A pesar de realizarse marcos regulatorios, continúan los cultivos en zonas ilegales, tarea complicada de controlar debido a las dificultades de acceso en determinadas zonas geográficas.

Las hojas presentan poco aroma y sabor amargo. Al ser masticadas producen una sensación de hormigueo y anestesia local. La fecha de cosecha parece influir en cuanto a la concentración de los distintos alcaloides presentes en la hoja, tanto en los Yungas como en Chapare. El contenido de alcaloides es mayor en la estación seca que en la estación de lluvias. Las hojas que mayormente se recolectan son las jóvenes y suaves al tacto.



Historia: El término *Erythroxylum* proviene del griego y significa *rojo* en alusión al color de sus frutos. Si bien la historia documental de la hoja de *coca* comienza con la llegada de los españoles, distintos estudios arqueológicos sitúan su cultivo en América entre 2.000 y 4.000 años antes de Cristo. Fue muy utilizada por los Incas, a nivel de las castas superiores (realeza, sacerdotes, curanderos) como así también a los mensajeros que recorrían distancias diarias de hasta 250 km masticando sus hojas. También existen citas bibliográficas acerca del uso del aceite esencial de *coca* por parte de los incas, en las trepanaciones craneales y en el ablandamiento de piedras para la construcción de templos y monolitos. Muchas bolsitas conteniendo hojas de *coca* fueron encontradas en las tumbas incas. Su uso se fue extendiendo poco a poco hacia otras latitudes.

La Iglesia Católica decidió prohibir la masticación de *coca* en el nuevo imperio alegando que se trataba de "una argucia del diablo". Pero la extenuación y el decaimiento experimentado por los nativos esclavizados hicieron reveer esta situación, al punto que la misma iglesia monopolizaba y comercializaba el expendio de hojas a los nativos.

Se calcula que la ingesta diaria alcanzaba entonces los 60 g, de los cuales el organismo absorbía entre 100 y 200 mg del principio activo, una cifra que hoy día se puede considerar abusiva. Es así que Garcilazo de la Vega fue el primero en investigar y descubrir sus propiedades terapéuticas atribuyéndole un poder defatigante y benéfico para soportar la altura. Incluso, poco tiempo después de su llegada a Cuzco en 1533, Pizarro descubre a algunos de sus hombres masticando hojas de coca en secreto. Hasta mediados del siglo XIX la *coca* era desconocida en Europa y EE.UU y su descubrimiento es obra del químico francés Angelo Mariani quien comercializó un vino elaborado con extractos de la hoja que fue muy popular en esas latitudes, llegándolo a reconocer el propio Papa León XIII, quien le dio una medalla a Mariani en reconocimiento a su hallazgo. Entre las propiedades que se le atribuían a este tónico se mencionan su eficacia contra la Influenza, como auxiliar en la convalescencia, fortificante de la salud y restaurador de la vitalidad y energía.

La campaña de comercialización del vino invitaba a "probar la realidad y grandes virtudes de este tónico". Para atestiguar sus beneficios, Mariani publicó en 1891 una elegante serie de álbumes con retratos y testimonios de las personalidades que habían tomado la bebida, ya que la misma había adquirido gran aceptación entre los respresentantes de la cultura, el arte y la ciencia como Sarah Bernhardt, Emile Zolá, Alejandro Dumas hijo, Paul Verlaine, Julio Verne, Thomas Alva Edison, Ulises Grant y el Zar de Rusia.



Este éxito inspiró a algunas compañías farmacéuticas para la elaboración de una bebida refrescante, lo cual dio inicio a la creación de la Coca-Cola®. Sin embargo, las presiones sanitarias sobre el descontrol que ocasionaba la *coca* indujeron a la empresa a suprimirla de su fórmula original. De acuerdo con un informe de la *International Narcotics Control Board* surgido en 1981, la Coca Cola® se había unido a una compañía productora de anestésicos (Stephan Chemical) y tenían en stock cerca de 2.000 toneladas de *coca* para abastecer sus necesidades industriales.

Lentamente EE.UU. deja de comprar *coca* a Bolivia y comienza a producirla y cultivarla en California, aunque las cifras eran desconocidas. Actualmente, se ha levantado la prohibición de utilización de *coca* en las bebidas colas y Estados Unidos vuelve a comprar anualmente 204 toneladas de *coca* para la elaboración de sus bebidas.

El alcaloide puro es aislado por primera vez por Albert Niemann en 1859, quien trabajaba en el laboratorio de Friedrich Wöhler, uno de los fundadores de la química orgánica (algunos historiadores citan a Friedrich Gaedecke como su descubridor en 1855). Niemann pudo observar que esta sustancia tenía un sabor amargo y, lo más llamativo, anestesiaba o dejaba insensible la lengua durante unos minutos.

Con este antecedente, Von Anrep en 1880 introduce subcutáneamente *cocaína* y observa que la piel subyacente era insensible al pinchazo de un alfiler. De esta manera se inicia la primera sugerencia del uso de *cocaína* como anestésico. En 1884 Sigmund Freud (1856-1939) analiza los efectos de la *cocaína* a nivel del sistema nervioso central. Descubre que es un poderoso estimulante y señala que la absorción de 60 mg. de *cocaína* por via inhalataoria provoca efectos euforizantes y energizantes. Cree así que sería conveniente para tratar casos de histeria, cefaleas y la adicción a la *morfina* que casualmente padecía un colega suyo. En ese mismo año Koller introduce el uso de la *cocaína* como anestésico ocular y Hall hace lo mismo, pero en el campo de la odontología. En 1885 Halstead y Corning la sugieren en el amplio campo de la cirugía a raíz del éxito obtenido en anestesia raquídea en perros.

La moda de consumir *cocaína* se circunscribía desde los círculos más selectos hasta en el terreno de la ficción. Por ejemplo, el escritor inglés sir Arthur Conan Doyle, hace mención de las preferencias de su personaje Sherlock Holmes hacia esta droga. Hacia fines de siglo se comercializaban bebidas con pequeñas cantidades de *cocaína*: *Coca-Cola*® y la ya mencionada*Vin Mariani*®. El hallazgo de sustitutos sintéticos de la *cocaína* culmina con la aparición en 1905 de la *procaína,* aunque su eficacia como anestésico es menor, debiéndosele añadir *epinefrina* para incrementar su efecto vasoconstrictor. El empleo de *procaína* como anestésico tuvo su período de auge en la década del '20 cuando se había prohibido la utilización de *cocaína*. Sin embargo, con el correr del tiempo es abandonada la *procaína* con estos fines y varios años más tarde, la Dra. Aslan de Rumania descubre sus poderes revitalizantes con resultados éxitosos.

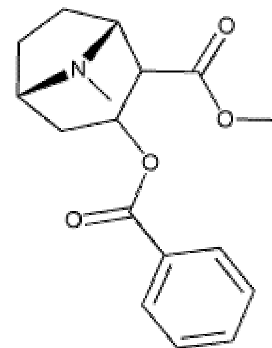
A principios de los años sesenta resurge el consumo de *cocaína* extendiéndose cada vez más en los años siguientes. En los '80 aparece el *crack* constituida por *cocaína* en forma de base libre, la cual se inhala fumando, alcanzando el sistema nervioso central en muy pocos segundos (a diferencia del *clorhidrato de cocaína* que se administra en forma intranasal y en menor medida, intravenosa). El agregado de sedantes o estimulantes anfetamínicos ha originado un nuevo producto hacia inicios de los '90 conocido en la jerga como *éxtasis.* A partir del siglo XXI, un nuevo subproducto de la hoja de coca alcanza a llegar a los sectores más pobres de la población: el *paco*.

El paco es el residuo que queda cuando la pasta base es purificada a clorhidrato de cocaína, a través de procesos químicos que utilizan sustancias altamente tóxicas para el cerebro. Tiene apariencia de polvo blanco amarillento, dependiendo de la cantidad de sustancias agregadas. Se fuma, siendo más tóxico aún para el organismo que la *cocaína* y otras drogas.

Composición Química:

Alcaloides (0,5-1,5%): Hasta la fecha se han descubierto 18 alcaloides aunque existe mucha variabilidad entre los ejemplares seleccionados. Entre los más importantes tenemos los ésteres de la *ecgonina: cocaína (metil-benzoil-ecgonina)* cuya concentración oscila entre un 30 y 50%, *cinamilcocaína (metilcinamilecgonina)* tanto en las formas *cis* como *trans, truxilinas (alfa-truxilina* y *beta-truxilina);* y los *ésteres de la pseudotropina: tropacocaína (benzoil-pseudotropina).* En menor medida se encuentran derivados de la *pirrolidina (higrina, cuscohigrina)* Sólamente los derivados de la *ecgonina* tienen importancia comercial.

Tener en cuenta que la *procaína* constituye una forma sintética de presentación, mientras que la llamada *pasta de coca* (40-70% de *cocaína)* se obtiene a partir de las hojas por extracción con *ácido sulfúrico*, alcalinizando luego con carbonato y extrayendo nuevamente con querosén (El Sohly M. *et al*., 1991). Estudios realizados sobre infusiones de *coca* han podido determinar que las mismas contienen fracciones variables de *cocaína, benzoilecgonina, ecgonina-metiléster* y *transcinamoil-cocaína,* dependiendo de la zona de donde se obtienen las hojas.



cocaína

La cantidad promedio de *cocaína*, *benzoilecgonina* y *ecgonina-metiléster* en una infusión elaborada con hojas de *coca* peruana fueron de 4,14, 0,11 y 1,15 mg respectivamente; en tanto en hojas de *coca* boliviana los resultados fueron algo superiores: 4,29, 0,12 y 2,93 mg, respectivamente. Las infusiones peruanas contienen sólo trazas del alcaloide *transcinamoil-cocaína* en tanto en las infusiones bolivianas alcanza los 0,16 mg/taza.

El resto de los componentes está conformado por *proteínas*, *minerales* (*calcio* en forma de oxalato fundamentalmente), *flavonoides (rutina e isoquercitrina), taninos, ácido clorogénico, aceite esencial (salicilato de metilo* en las hojas frescas) y *vitaminas*.

Acciones Farmacológicas: La gran mayoría de las investigaciones referidas a la *coca*, están relacionadas con la parte adictiva que provoca su principal alcaloide: la *cocaína*. Sin embargo, son muy interesantes los trabajos que hacen alusión al uso masticatorio de la *coca*, conocido como "acullicu" o "chatcheo", en los diferentes niveles orgánicos. Los estudios realizados por el Instituto Boliviano de Biología de la Altura (I.B.B.A) permiten inferir que el uso masticatorio de la hoja de *coca* en la altura sería beneficiosa por varios motivos: *aumenta la tolerancia al trabajo*, especialmente en zonas de altura cercanas a los 4.000 metros; *mejora la respiración y oxigenación pulmonar*; *regula el consumo de glucosa en sangre; disminuye la agregación plaquetaria; tendría efectos benéficos desde el punto de vista nutricional; constituye una de las mejoras fuentes de calcio para los huesos y reduce la sensación de hambre.* De estos trabajos surge el replanteo acerca de permitir su uso en las poblaciones que deben adaptarse a condiciones de vida muy duras.

Actividad en S.N.C.: En líneas generales se puede decir que la *cocaína* potencia el tono simpático de modo indirecto, por inhibir los sistemas de recaptación de catecolaminas *(noradrenalina, dopamina)* y de *serotonina*. De acuerdo con estudios realizados con marcadores radioactivos, la *cocaína* se fijaría en lugares específicos de la corteza cerebral como ser terminaciones serotoninérgicas y dopaminérgicas del núcleo del estriado. Asimismo puede facilitar la estimulación de receptores dopaminérgicos a través de agonistas e incrementar así la activación de la *adenilciclasa*. Esta falla o error en la recaptación de *dopamina* activaría las vías dopaminérgicas de las áreas mesolímbicas y mesocorticales, responsables de la sensación de euforia que experimentan estos pacientes. De tal modo se observa una activación de las vías dopaminérgicas del sistema de recompensa a nivel mesolímbico que parten del área tegmental ventral, con participación de las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas.
En cobayos conectados a un sistema de infusión de *cocaína* activado por el movimiento de una palanca visible para el animal, se pudo observar que cuando se lesionan las terminales nerviosas del complejo amigdalino o el área correspondiente al núcleo *accumbens septi* (áreas de gran influjo dopaminérgico), el animal pierde interés por la droga y no acciona la palanca. En cambio si las lesiones se realizan sobre estructuras dopaminérgicas que no formen parte de esas zonas, como ser el núcleo estriado, los cobayos vuelven a tener interés en un nuevo suministro y saltan moviendo la palanca.
La *cocaína* modula las funciones cerebrales relacionadas con la esfera cognitivo-afectiva, mejorando el estado de ánimo, dando sensación de bienestar y euforia intensa. Los pensamientos y las palabras brotan en cascada (taquipsiquismo), aunque no siempre la coherencia se mantiene. Esto lleva al individuo posteriormente a querer repetir la experiencia, lo cual con el tiempo comienza a modificarse. El uso continuado de *cocaína* agota la secreción del neurotransmisor y a una supersensibilidad de los receptores D_2 post-sinápticos, lo cual lleva a una sensación de angustia y decaimiento que perdura mucho tiempo. Algunos cocainómanos expresan sensaciones o presentimientos de muerte inminente así como ataques de pánico.
En consecuencia se puede afirmar que dentro del sistema límbico, el núcleo *accumbens septi* y la *amígdala* son las estructuras cerebrales decisivas para tres efectos importantes de la *cocaína:* la euforia, las alteraciones de la conducta inherentes al consumo excesivo y el síndrome de abstinencia. El neurotrasmisor *dopamina* jugaría un papel clave en ello. La actividad electroencefalográfica observada en animales de laboratorio tras ser inyectados con *cocaína* demuestra ondas de alto voltaje (entre 20-60 Hz) en las regiones correspondientes al sistema límbico y olfatorio, lo cual puede explicar los episodios de convulsiones y psicosis que experimentan algunos adictos.
La *cocaína* es un gran reforzador de conductas aprendidas que connllevan a la autoestimulación y la autoadministración, posiblemente a través de la activación de vías dopaminérgicas correspondientes a las citadas áreas del mesocórtex y mesolimbo. Las sensaciones experimentadas con el uso de *cocaína* tienen escasa duración, aún a través de las vías inyectables, por lo que el adicto tiende a reinyectarse a menudo Los efectos euforizantes a nivel del S.N.C. son muy similares a los de las *anfetaminas*, pudiendo ser indistinguibles para algunos adictos: reduce la sensación de fatiga, incrementa la actividad picomotora y da sensación de bienestar y poder. Cabe resaltar que la *cocaína* interfiere con todos los impulsos que llegan a los órganos, de manera tal que un adicto tiene "contaminado" (por así decirlo) todo el organismo. También se altera en estos pacientes la recaptación de *serotonina* y la de su precursor, el *triptofano*, lo que conduce a una alteración del ciclo sueño-vigilia, llevando al paciente a prescindir del sueño reparador.

Aparato Respiratorio - Adaptación a la Altura: Unanue en 1794 fue uno de los primeros autores que trató de explicar el porqué del uso de la *coca* por parte de los nativos y su relación con la altura. Se sabe que la falta de adaptación a la altura origina un cuadro conocido como *poliglobulia,* que marca un alto grado de hiposensibilidad respiratoria a los estímulos originados por hipoxia e hiperoxia.

Dicho cuadro se observa por lo general en adultos de sexo masculino y en mucho menor grado en adolescentes. A efectos de obtener datos concluyentes sobre eventuales beneficios de la hoja de *coca* en esta situación, se ha llevado a cabo un estudio entre un grupo de masticadores de *coca* comparado con otro grupo de no masticadores y la consiguiente respuesta a la altura. Los parámetros evaluados fueron: volumen y capacidad pulmonar (medidos por espirometría), mecánica ventilatoria a través del balón intraesofágico, método de Dejous para medir sensibilidad respiratoria a los estímulos de hiperoxia e hipoxia, saturación de la oxihemoglobina por el método pletismográfico y frecuencia de pulso por pletismografía.

Las conclusiones arrojaron los siguientes datos. Tanto las pruebas espirométricas como las de mecánica ventilatoria resultaron similares para ambos grupos (masticadores y no masticadores). La respuesta al estímulo de hiperoxia (0_2) en los masticadores denotó una disminución de la ventilación significativamente mayor que en el grupo de no masticadores. Asimismo la respuesta al estímulo hipóxico demostró un aumento de la ventilación significativamente mayor en el grupo de masticadores. Las respuestas ventilatorias a ambos estímulos en el grupo de masticadores demostró ser mayor despues del "acullicu". Es sabido que existe una relación entre la respuesta ventilatoria y la cantidad de *coca* consumida, la cual puede variar con la edad de la persona.



La frecuencia del pulso durante los tests de sensibilidad fue menor en los masticadores. Luego del "acullicu" se observó que dicha frecuencia aumentaba incluso por encima del valor de base de los no masticadores, siendo las ondas de pulso mayores en los masticadores. En resumen, los investigadores concluyeron que el "acullicu" tiene efecto estimulatorio sobre los centros respiratorios que responden en mayor proporción a las señales de hiperoxia e hipoxia. El efecto agudo se manifiesta por el aumento de la respuesta ventilatoria a ambos estímulos después del "coqueo". Dicho efecto estaría en relación a la conocida acción de los alcaloides de las hojas de *coca* sobre la actividad catecolaminérgica.

Farmacocinética: La *cocaína* una vez ingresada al organismo es hidrolizada en plasma y parcialmente modificada en hígado, dividiéndose en *ecgonina, ácido benzoico* y *alcohol metílico*. En tanto la *cinamil-cocaína* se divide en *ecgonina, alcohol metílico* y *ácido cinámico*. Las *truxilinas alfa* y *beta* se dividen en *ecgonina, alcohol metílico* y *ácidos truxílicos alfa y beta.* Su semivida de eliminación es de 1 hora aproximadamente, aunque la duración de sus efectos guarda relación con la semivida de distribución, que es mucho más corta. Luego del consumo de una taza de infusión de hojas de *coca peruana*, el pico en la concentración urinaria de *benzoilecgonina* (3940 ng/ml) se alcanza a las 10 horas de la administración. En el caso de hojas de *coca bolivianas*, el pico de *benzoilecgonina* (4.979 ng/ml) se logra a las 3,5 horas.

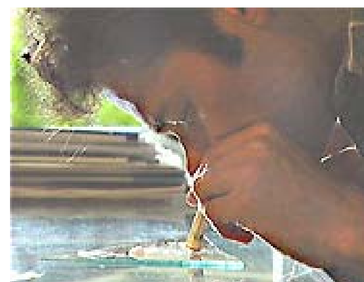
La excreción urinaria de *benzoilecgonina* acumulada luego de 48 horas (determinada por CG/MS) fue de 3,11 mg para la infusión de hojas de *coca peruana* y 2,69 mg para la de *coca boliviana.* La aparición de este metabolito de la *cocaína* en orina explica los casos de dóping positivo en atletas o deportistas tomadores de infusiones de *coca*. La detección de *cocaína* sólo será posible si se ha ingerido recientemente ya que este alcaloide presenta una rápida hidrólisis y corta semivida biológica. De ahí que se prefiera detectar su metabolito mayoritario, *benzoilecgonina,* que se encuentra en orina en proporciones de 50-100 veces superiores a la *cocaína*.

Efectos Adversos y/o Tóxicos: Luego del consumo ocasional de *cocaína* se experimenta una sensación "placentera" luego de la cual sobreviene un estado de laxitud y cansancio general. En cambio en aquellos casos de adicciones crónicas surgen manifestaciones de inquietud, mareos, vómitos y temblores que pueden llevar hasta convulsiones tónico-clónicas. Los electroencefalogramas previos por lo general no advierten sobre el posible surgimiento de una actividad convulsiva. Con el transcurrir del tiempo el paciente va requiriendo mayores dosis para mantener los efectos buscados debido al fenómeno de tolerancia que inevitablemente surge, aunque no se llega a una dependencia física como la que acontece con otras drogas.

Concomitantemente aparecen los fenómenos de toxicidad (dosis cercanas al medio gramo) que se manifiestan con alteraciones en la vigilia y el sueño, insuficiencia circulatoria cerebral con pérdida de la memoria, cálculo y concentración (por vsoconstricción), midriasis (debido a su efecto simpaticomimético), aparición de temores, alucinaciones auditivas y visuales y, en casos extremos, psicosis agudas. Cabe destacar que la midriasis aparece desde el inicio de entrada al vicio y es un signo que la distingue de la adicción a la *morfina* en donde está ausente. El empleo crónico reduce las reservas de *vitamina C* y calcio del organismo y acelera los procesos oxidativos.

Los anfetaminómanos también presentan midriasis. Para explicar los mecanismos implicados en el grado de deterioro de las funciones cerebrales, investigaciones realizadas sobre células endoteliales cerebrales expuestas a *cocaína* revelaron mecanismos oxidativos derivados de una disminución en los niveles de glutatión acompañado de procesos inflamatorios derivados de la activación del factor nuclear kappaB (NF-kappaB) e inducción del gen de expresión TNF-alfa. En los adultos, la vía mucosa (nasal, uretral, etc) suele ser la más tóxica ya que evita la función desintoxicante del hígado. Inicialmente el adicto siente una anestesia en la mucosa nasal, y alrededor de la boca y la nariz una sensación de frialdad inherente al efecto vasoconstrictor local. Estas vías suelen dañarse con el uso contínuo, pudiéndose observar virtuales "desapariciones" del tabique nasal.
Los efectos de la *cocaína* intranasal se perciben a los 3-5 minutos y alcanzan su máximo a los 10-20 minutos. Por vía pulmonar (fumada) o inyectable los efectos se producen a los 8-10 segundos, desapareciendo en pocos minutos. La dosis por vía nasal para lograr efectos euforizantes es de 20-30 mg de *cocaína* pura, en tanto la dosis mortal para un hombre de 70 k es de 1,2-1,5 g., siendo aproximadamente la mitad cuando la droga está adulterada. Poco más de un cuarto de gramo alcanza para matar a un niño entre 12 y 14 años. En ratas, la administración oral de 5-20 mg/k de *cocaína* produce hepatotoxicidad de manera dosis-dependiente, observada a través de un incremento de las enzimas hepáticas GOT y GPT con descenso en los niveles de *glutatión.*
A nivel obstétrico, el consumo de *cocaína* por la madre gestante es responsable de provocar retraso del crecimiento, parto prematuro e incluso muerte fetal. El transporte de nutrientes a través de la placenta durante el empleo de *cocaína* es menor al observado en condiciones normales, lo que conlleva a un retraso del crecimiento intrauterino del feto, verificable mediante medición ecográfica. Asimismo se han observado efectos teratogénicos como microcefalia, deficiente desarrollo del prosencéfalo por agenesia del cuerpo calloso y del *septum pellucidum*, hipoplasia del nervio óptico, disgenesia retiniana, etc.
En cuanto a los efectos deletéreos cerebrovasculares en el feto, se ha observado infartos de la arteria cerebral media con la consiguiente hemiparesia, en madres que han fumado o aspirado cocaína en las 72 horas previas al parto. Este tipo de lesión puede incluso aparecer a partir del tercer trimestre del embarazo. El nivel de lesión arterial por el incremento de catecolaminas que pasan a través de las placenta puede originar hemorragias tanto prenatales como postnatales.
Ocasionalmente, aparece a las 48 hs. del nacimiento un cuadro neurológico caracterizado por alteraciones del sueño, irritabilidad, inapetencia e incluso convulsiones, que puede persistir hasta el sexto mes de vida. La exposición prenatal a *cocaína* determina una persistente reducción de la liberación de *dopamina* en la zona mesocortical, produciendo cambios neuroconductuales con alteración persistente de la liberación de *noradrenalina* desde las terminales adrenérgicas cardíacas. A su vez, los hijos de mujeres adictas tienen alteraciones del mecanismo ventilatorio por lesiones del centro respiratorio, lo que lleva a incrementar el riesgo de muerte súbita del lactante entre 3 y 7 veces. El examen de orina o del meconio en los neonatos de madres adictas, demuestra la presencia de un metabolito de la *cocaina* denominado: *benzoilecgonina.*

Tratamiento de la Adicción: El aislamiento de la *cocaina* a mediados del siglo XIX abrió las puertas a las formas actuales de consumo (aspiración nasal e inyección) dejando de lado las formas tradicionales: masticado, infusión o el acto de fumar hojas de *coca*. Las formas de presentación para el consumo suelen ser dos: como *clorhidrato* o como *alcaloide altamente purificado.* La forma de *clorhidrato* si bien es termolábil también es soluble en agua, lo que facilita su preparación para uso nasal, bebible o inyectable. En cambio la forma de alcaloide altamente purificado también se emplea por vía inhalatoria y es la base de lo que hoy se conoce con el nombre de *crack.* Esta última es la forma fumable de la *cocaína*, siendo elaborado a partir del *clorhidrato de cocaína* y amonio o bicarbonato de sodio con agua. Una vez enfriada la mezcla se forma una especie de pequeña piedra cristalina cuyo sonido al ser fumada le ha valido el nombre de "crack".
La identificación y cuantificación de *cocaína* y sus metabolitos en muestras biológicas puede ser necesaria para detectar el consumo ilegal. La detección de *cocaína* sólo será posible si se ha ingerido recientemente ya que este alcaloide presenta una rápida hidrólisis y corta semivida biológica.



De ahí que se prefiera detectar su metabolito mayoritario, *benzoilecgonina,* que se encuentra en orina en proporciones de 50-100 veces superiores a la *cocaína.* Las dosis de inicio en los debutantes con *cocaína* (se calcula alrededor de 5.000 diarios solo en U.S.A) varia entre 0,01 y 0,02 grs. de *clorhidrato de cocaína* por vía subcutánea, o el doble o triple de polvo de *cocaína* por vía inhalatoria.

Las manifestaciones iniciales son vastas y variables: sensación de euforia, placer y poder, disminución del cansancio, aumento del deseo sexual, todo lo cual le genera la sensación de estar frente a una droga milagrosa, especie de lámpara de Aladino disponible a sus necesidades en cualquier momento. El sindrome de abstinencia por carencia se presenta con síntomas similares al de las *anfetaminas*, aunque no tan marcados. Se ha señalado que la abstinencia cursa en 3 etapas bien definidas. En la primera prevalecen síntomas de fatiga, depresión, somnolencia, alteración del ritmo vigilia-sueño y resaca intensa que perduran entre 3-4 días. El segundo período cursa con ansiedad, arritmias cardíacas y deseo imperioso de consumir la droga, pudiendo persistir hasta 10 semanas. La tercera y última etapa caracteriza por presentar episodios de depresión, ansiedad y anhelo de droga.
En caso de tener que recurrir el médico en forma terapéutica, por ejemplo para tratar un sindrome de abstinencia, se aconseja no superar los 50 mg por administración nasal y evitar las formas inyectables.

Interacciones Medicamentosas: La *cocaína* potencia los efectos analgésicos de varias drogas sintéticas y reduce la sedación y la depresión respiratoria inducidas por *morfina* o *metadona*.

Usos Etnomedicinales: El uso conferido por las comunidades andinas es el de tonificante y contra el llamado "mal de las alturas" *(soroche)*, es decir, como un paliativo a las duras condiciones atmosféricas que implica la vida a más de 3.000 metros de altura. Su empleo como defatigante reduce la sensación de cansancio y de frío, lo cual permite llevar a cabo, por ejemplo, tareas de minería en esas altitudes (los mineros llegan a consumir 380 g de hojas de *coca* a la semana). También se la utiliza como estomático, calmante y nutritivo. En menor medida se emplea su masticación en mujeres encintas a punto de dar a luz para favorecer el parto y reducir los dolores.
La utilización de hojas de *coca* en Sudamérica con fines "adaptógenos" es llevada a cabo por alrededor de 3 millones de habitantes (las 2/3 partes corresponden a Bolivia) a través del mecanismo masticatorio ("acullico" ó "chatcheo") y en menor medida en forma de infusión ("mate de coca"), elixires y jarabes. La masticación de la hoja de *coca* lleva una pequeña ceremonia previa. En primer lugar, se procede a quitar la nervadura de la hoja, la cual puede dañar la mucosa oral. Luego, el resto de la hoja es remojado en la boca (no masticada) a través de la saliva durante algunos minutos.
Una vez humedecida, se añade una sustancia alcalina (cenizas de *Chenopodium* por lo general) que se colocan dentro de la bola de hoja remojada. Se deja actuar esta mezcla en un costado de la boca, masticándola suavemente y el jugo resultante es tragado poco a poco. De esta forma se mantiene durante horas el bolo de *coca* en la boca mientras la persona va desarrollando sus tareas diarias. Respecto al uso mágico-religioso, tanto *quechuas* como *aymarás* utilizaban la *coca* para dividir la tierra que va a ser cultivada en 12 *suyos* y de aquí determinar el centro o "cuzco" que permitiría optimizar la rotación del cultivo y la producción agrícola.

AYAHUASCA (*Banisteriopsis caapi* Spruce)

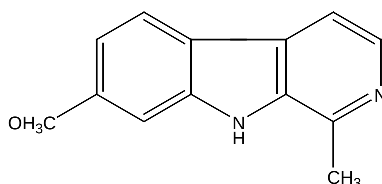
Se trata de una liana o bejuco trepador, perteneciente a la familia de las *Malpighiáceas*, cuyo hábitat comprende los bosques primarios pertenecientes a climas tropicales y subtropicales de la región amazónica de Colombia, Ecuador, Perú y Brasil. Crece cercana a los cursos de agua, entre los 1.000 - 1500 metros s.n.m. Actualmente existen cultivos de la misma. La parte utilizada es la madera del tallo. En menor medida la corteza del tronco y las semillas.

Historia: Planta utilizada desde antiguo por los chamanes indígenas del Amazonas principalmente en los ceremoniales de curación o adivinación. De ahí que sea considerada como una de las principales "plantas de los dioses o plantas maestras". La palabra *ayahuasca* deriva del quechua *ayac = muerto* y *huasca = soga,* en alusión al poder alucinógeno de la liana. La denominación inglesa *soul vine* significa *vino del alma*. Los reportes jesuíticos de 1737 fueron los primeros en mencionar la actividad de esta especie de la siguiente manera: *"...se trata de una poción tóxica que se ingiere para la advinación y otros propósitos, que le roba a uno los sentidos y, en ocasiones, hasta la vida...".*
El primer botánico que la estudió fue Spruce, quien en 1851 recogió muestras entre los tukanos de Colombia y del noroeste del Amazonas, las cuales fueron enviadas a Inglaterra para su posterior estudio.
En 1927 E. Perrot y R. Hamet aislan el primer alcaloide al cual designan como *telepatina*. En 1928 E. Lewin aisla la *banisterina* y Elger y Wolfe la *harmina*. Este último alcaloide ya había sido aislado casi un siglo antes de las semillas de Peganum harmala. En 1939 Chen aisla la *harmina* no sólo del tallo, sino también en hojas y raíz.

Huchstein y Paradies en 1957 aislan el resto de alcaloides principales: *harmalina* y *tetrahidroharmina* a partir de los extractos acuosos del tallo.

Composición Química:

Los principales componentes son los alcaloides de la beta-carbolina: *harmina ó banisterina (1-2%), tetrahidroharmina, harmalina, harmalol, vasicina;* mientras que entre los compuestos minoritarios figuran *saponinas* (0,66%).



harmina

Acciones Farmacológicas: La *ayahuasca* no es una especie considerada medicinal en el estricto sentido de la palabra, resultando muy tóxica si no existe un control médico paralelo a su ingesta. Quizás uno de los potenciales usos médicos esté referido al abordaje de ciertos cuadros psiquiátricos o de drogadependencia, por medio de los estados alterados de conciencia que proporcionan sus alcaloides.

Actividad en S.N.C.: La *ayahuasca* es una especie enteógena que produce un potente efecto narcótico y estupefaciente, produciendo vértigo, alteraciones auditivas y visuales (se perciben por ejemplo animales de grandes dimensiones y alteraciones cromáticas que inician por el color blanco, seguido de un azul difuso que de a poco aumenta de intensidad). Los animales que con mayor frecuencia aparecen en las alteraciones visuales son serpientes y jaguares, los cuales gozan del respeto y temor de los indígenas, llegando los chamanes inclusive a imitar los sonidos de este felino en los momentos de trance. Entre las modificaciones emocionales observadas destacan cuadros de euforia y agresividad.



Los alcaloides derivados de la *beta-carbolina* presentan una estructura y efectos aproximados al producido por el neurotrasmiosor *serotonina* en S.N.C. De acuerdo al testimonio de personas sanas que experimentaron este brebaje, refieren que se trataría de un estado de "narcosis agradable". La *harmina* (antiguamente conocida como *telepatina*, debido a la creencia que podía otorgar poderes telepáticos) en forma aislada se comporta como inhibidor reversible de la enzima monoaminooxidasa (IMAO), permitiendo una mayor acumulación de *noradrenalina*. Se especula que los estados alterados de conciencia que produce la combinación de estos alcaloides, podría resultar útil en el abordaje de pacientes droga- dependientes. La administración intraperitoneal e intravenosa de diversos alcaloides derivados de la *beta-carbolina* en ratas demostró producir diferentes efectos de acuerdo a la estructura química de cada uno de ellos. Por ejemplo, tras la administración intraperitoneal de aquellos derivados con grupos alquil-alifáticos se pudo observar la inducción de temblores y convulsiones en los animales, lo cual no ocurrió con los alcaloides que contenían grupos carbonilo sustituyendo el carbono 1 del anillo C. Por otra parte, los efectos convulsivantes fueron potenciados en presencia de grupos *metoxi* en el carbono 7 del anillo A. La duración de los efectos se prolongó en presencia de 3,4-dihidroderivados. El bajo valor de ED_{50} de beta-carbolinas capaz de causar temblores y convulsiones se ha correlacionado con bajos niveles de beta-carbolinas en tejido cerebral. La adición de hojas de *Psychotria viridis* o *Diplopterys cabrerana* a los preparados de *ayahuasca* se hace con fines de incorporar alcaloides triptamínicos *(N,N-dimetiltriptamina)* que potencien los efectos alucinatorios.

Estudios en ratones demostraron que la incorporación de *dimetiltriptamina* al extracto acuoso de *ayahuasca* aumenta los movimientos tónico-clónicos. A su vez, tanto la *harmina* sola como el extracto de *ayahuasca* demostraron disminuir la amplitud de la reacción de espanto o sobresalto por trauma acústico. Los alcaloides triptamínicos actúan únicamente cuando se incorporan por inhalación o de manera fumatoria, resultando inactivos por vía oral debido a inhibición por las monoamino-oxidasas gástricas.
Sin embargo, la *ayahuasca* logra inactivar, por medio de los alcaloides *harmina* y *harmalina*, las enzimas involucradas en dicho proceso, de manera tal que los mencionados alcaloides al no ser deaminados, permanezcan nuevamente activos por vía oral. Un estudio clínico simple no controlado, que contempló 30 voluntarios (la mitad con antecedentes de alcoholismo, depresión y ansiedad), demostró que la ingesta de *ayahuasca* produjo en este último grupo una mejor reinserción en la sociedad y tendencia significativa a dejar sus conductas adictivas .

Efectos Adversos y/o Tóxicos: Generalmente la toma de brebajes de *ayahuasca* genera en primer término sensaciones de náuseas (que varían desde débiles a muy fuertes), a las cuales siguen alteraciones visuales (cromáticas y deformaciones) y letargo, sin pérdida de la conciencia total aunque con breves períodos de sueño donde las pesadillas son moneda corriente. Los síntomas de intoxicación consisten en la aparición de náuseas profundas, sudoración y salivación profusas, nerviosismo, palidez y midriasis. Al día siguiente es común la aparición de una intensa diarrea. El agregado de compuestos triptamínicos conlleva a la intensificación de los síntomas precedentes más la aparición de taquicardia, convulsiones y temor extremo.

Usos Etnomedicinales: Planta utilizada en celebraciones o rituales indígenas de iniciación a la adolescencia (yurupari), revelación, curación o adivinación, en la idea de contactarse con espíritus sanadores o protectores, a través de la alteración de los estados de conciencia que produce su ingesta. Las sesiones pueden llegar a durar hasta siete horas. Los efectos de la bebida varían según el método de preparación, cantidad ingerida, mezcla de plantas introducidas y propósito de su ingesta. Algunas etnias (en especial los *guahibos* del alto Orinoco) mastican los tallos en vez de beberlos. También se emplea como afrodisíaco, emético o laxante. En forma de apóstico dérmico, se emplean los preparados de *ayahuasca* para tratar leishmaniasis.



Para las etnias del Amazonas colombiano, la *ayahuasca* representa una suerte de regreso a los orígenes, como por ejemplo, volver al vientre materno o al inicio de la creación del universo. Bajo sus efectos los chamanes tendrían el "don de la clarividencia", discernir entre el bien y el mal, y ver objetos o personas a la distancia. El recolector de la liana (generalmente el mismo chamán) debe hacer abstinencia sexual durante la semana previa a la ceremonia. La etnia Ese'ja del Perú reconoce que la bebida es efectiva únicamente si el terreno donde crece la liana es respetado y si la bebida se prepara con once fragmentos obtenidos de la parte más alta de la liana. En el amazonas brasileño se conoce a la bebida con el nombre de *cipó*, siendo popular su consumo en el sudoeste de la región.
El chamán prepara con la *ayahuasca* una bebida narcótica denominada *yagé*, la cual se prepara cortando aproximadamente 1 kg de este bejuco en trozos de 25 cm de largo. Luego de triturarlos, los deja en maceración acuosa (empleando 3-5 litros) durante un par de horas, y a continuación vuelca su contenido en una olla de barro con agua a temperatura de ebullición. Finalmente agregan al preparado algunas de las siguientes hierbas: *Psychotria viridis*, *Diplopterys cabrerana, Abuta grandifolia, Brugmansia suaveolens, Brunfelsia chiricaspi, Mansoa alliacea, Petiveria alliacea, Piper spp., Cephaelis ipecacuanha, Banisteriopsis inebrians, Banisteriopsis quitensis, Mascagnia glandulifera, Tetrapteris methystica, Tetrapteris mucronata,* etc. Asimismo, pueden incorporar otras bebidas tales como la *chicha*. Se han contabilizado cerca de 21 hierbas que ofician como aditivos de la *ayahuasca.*

PEYOTE *(Lophophora williamsii* [Lemaire] Coult.)

Se trata de un cactus pequeño carente de espinas y de crecimiento muy lento, alcanzando a los 5 años un tamaño de 20 cm de largo por 8 de ancho. Conocido también con el nombre de *botón de mescal*, es originario de Texas (EE.UU), Puebla, Sombrerete y Zacatecas (estos tres últimos de México). La parte utilizada es el tallo con sus botones o inflorescencias.

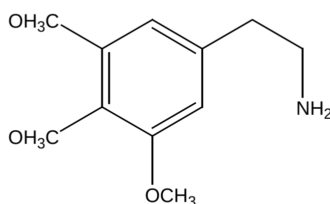
Por lo general, el cacto seco se corta en rodajas, siendo su sabor picante y amargo. Cuando se corta la cabeza de un cacto de *peyote,* la planta vuelve a generar nuevas coronas, de ahí que sea frecuente encontrar *peyotes* con varios retoños.



Historia: Los indios americanos consideraban a esta planta como sagrada, aún en épocas precolombinas, siendo su jugo consumido por los sacerdotes o hechiceros durante ceremonias rituales, en especial las pertenecientes a la tribu *huicholes*. Para este grupo, el consumo de *peyote (híkuli* para ellos) está ligado a la veneración de una trilogía divina compuesta por el *maíz,* el *venado* y el *peyote.* El cronista español Cárdenas, en el año 1591, hacía referencia que los nativos que consumían el *peyote* en los ceremoniales *"eran poseidos por terroríficas visiones de demonios".* Otra forma de consumo era a partir de la masticación de las rodajas desecadas. Los aztecas le dieron la denominación de *peyotl,* término nahuatl que significa *"aquello que da valor",* en referencia a la acción euforizante y defatigante de esta especie.
Consumido por la noche era utilizado para combatir el insomnio. En el siglo XVI el misionero español fray Bernardino de Sahagun (1499-1590) describe por primera vez los efectos alucinatorios, en especial los referidos a las visiones coloreadas, la pérdida del sentido del tiempo y el estado de flotación en que incurrían los indígenas. En 1720 fue prohibido su consumo en todo México. Sin embargo, durante la guerra civil norteamericana se constata su uso por los indios *kiowa* y *comanches,* e incluso por tribus del norte de Canadá como los *saskat chewan.* A mediados del siglo XIX se lo clasifica como *Echinocactus williamsii*. El alcaloide *mescalina* fue aislado a fines del siglo XIX por Heffter pero identificado químicamente recién a principios del siglo XX, recibiendo esa denominación por provenir de cactos secos conocidos como *botones de mescal.* Finalmente en la década del 60' el *peyote* alcanzó notoriedad en los ambientes psicodélicos de Europa y América consumiéndose como planta alucinógena.

Composición Química:

Alcaloides: en un número cercano a los 30. Entre ellos destacan la *mescalina (3,4,5-trimetoxi-beta-feniletilamina)* y sus derivados: *N-acetil-mescalina* y *N-metil-mescalina.* También se encuentran: *anhalina (hordenina), anhalamina, anhalanina, anhalonina, anhaloidina, lofoforina, peyocactina* y *peyotina (o pelotina).* Cuando el cactus es muy pequeño, por lo general no contiene *mescalina*.



mescalina

Acciones Farmacológicas: Respecto a propiedades medicinales, el *peyote* no cuenta con atributos terapéuticos suficientes como para ser considerados útiles para la salud humana. Sólo existen unas pocas referencias de actividad antibiótica *in vitro* de los alcaloides *peyocactina* y *hordenina*. En cambio, el *peyote* ha sido empleado casi indiscriminidamente como planta alucinógena y en menor medida como emética. Sin embargo cabe señalar que durante la década del '30, tanto la *mescalina* como la *psilocibina* habían despertado el interés científico, sobretodo en lo atinente al abordaje de las enfermedades mentales.

Sus principales alcaloides *(mescalina* y derivados) corresponden al grupo químico *beta-feniletilamina,* similares estructuralmente a las *anfetaminas*, de donde derivarían sus efectos euforizantes e inhibidores del apetito. Además producen enlentecimiento de los ritmos respiratorio y cardíaco, provocando paralelalmente sed intensa. La *mescalina* puede sintetizarse y también se encuentra en otros cactos, como por ejemplo *Trichocereus terscheckii* (conocido como *cardón grande* y natural del noroeste de Argentina y sur de Bolivia) o *Trichocereus pachanoi (achuma, gigantón)*, en ambos casos con un tenor menor en *mescalina*. La dosis de este alcaloide por vía oral para alcanzar los efectos alucinatorios es de 0,2-0,4 g, equivalente a unos 27 g de botones secos.
Diversas investigaciones hallaron que habría receptores en el SNC para la *mescalina* y el *ácido lisérgico* afines a la *5-HO-triptamina*, observándose que el *haloperidol* puede bloquear las acciones alucinógenas de la *mescalina*. Las principales regiones cerebrales donde actuarían estos alcaloides sobre receptores 5HT corresponden al *locus coeruleus* (predominio de vías noradrenérgicas) y corteza. En este último sitio tendrían un papel importante las transmisiones glutamatérgicas.
La administración de *mescalina* en ratas produce enlentecimiento en la memorización de la orientación espacial. En cuanto a la *peyotina,* la misma ha demostrado comportarse como un potente narcótico, mientras que la *lofoforina* presenta una actividad similar a la *estricnina.* No se han observado muertes imputables al consumo de estas sustancias alucinógenas, como así tampoco anomalías ni malformaciones congénitas en las descendencias de padres consumidores. No obstante, algunos estudios señalan el potencial teratológico de la *mescalina* en mujeres embarazadas. Por otra parte se considera a estos alcaloides como poco generadores de dependencia física, no obstante pueden favorecer la aparición de brotes psicóticos en su uso a largo plazo como droga recreativa.



Cuadro pintado bajo efectos del peyote

Durante el consumo de *peyote* existirían dos estados bien diferenciados: el primero, relacionado con un período de satisfacción, excitación y sensitividad; el segundo, con una fase de gran calma y pesadez muscular, con un cambio en la atención de los estímulos externos que deriva hacia la introspección y meditación, momento en el cual aparecen las alucinaciones. El estado alucinatorio que provoca el *peyote* hace referencia a la aparición de midriasis, acompañada de alteraciones visuales y cromáticas, con alucinaciones "paisajísticas muy coloreadas", llamas ardientes de tonalidades muy doradas y luces centellantes, todo lo cual hace que se lo denomine en los círculos de drogadicción *"la planta que maravilla los ojos".* Estos "viajes alucinatorios" con sensación de flotación no suelen durar más de 24 horas.

Usos Etnomedicinales: Los adictos al *peyote* suelen arrancar la planta sin destruirla, seccionando cuidadosamente el tallo y trozándolo en forma de pequeñas rodajas, enhebrándolas como si fuera un rosario y finalmente las secan al sol. De esta manera quedan conformados unas especies de "botones" de color pardo-grisáceos que al introducirlos en la boca y contactarse con la saliva, permitan absorberlos fácilmente sin masticar, siendo su sabor amargo. Los indígenas consumen entre 4-30 botones diarios, masticándolos muy lentamente (así disminuyen las sensaciones nauseosas). Su empleo es con fines alucinatorios principalmente y secundariamente como emético, facilitador del parto, energizante, antirreumático, limpieza de heridas y en cuadroi respiratorios.

OTRAS ESPECIES DE INTERÉS

***Salvia divinorum* Epling et Jativa:** Conocida como *salvia divina, hierba de la pastora o hierba de la virgen.* Es endémica en Sierra Madre Oriental correspondiente al Estado de Oaxaca, Méjico. Crece en zonas templadas y tropicales de ambos hemisferios. Utilizada por los aztecas en ritualea adivinatorios por sus propiedades alucinógenas, hoy día sólo la etnia Mazateca (noreste de Oaxaca) aún la emplea con dichos fines. De los compuestos responsables de sus efectos psicoactivos destacan grupos químicos pertenecientes a diterpenoides bicíclicos tales como labdanos, clerodanos y neoclerodanos. La *salvinorina A* sería el compuesto con mayor actividad, el cual está siendo estudiado no sólo del campo de la farmacología, sino también desde un punto de vista antropológico, a efectos de evaluar algun futuro empleo medicinal en el abordaje de cuadros psiquiátricos. Las hojas de esta especie suelen ser masticadas o incluso fumadas como sustituto de la *marihuana*.

SAN PEDRO *(Trichocereus pachanoi* Britt & Rose): El San Pedro (también conocido como *gigantón* o *aguacolla)* es otro cactus rico en *mescalina*, pero que a diferencia del peyote, puede presentar grandes dimensiones. Su hábitat está comprendido entre los territorios de México, Bolivia, Ecuador y Perú.



En estos dos últimos países se utiliza dentro de rituales chamánicos. La denominación de San Pedro hace referencia al santo que "guarda las puertas del Cielo", en alusión a las propiedades entéogenas de este cactus. El San Pedro es la tercera cactácea con mayor concentración de mescalina después del peyote y del *Trichocereus peruvianus.* Se consume en polvo debido a la consistencia poco agradable del cactus y la amargura de su sabor. Las mayores concentraciones de mescalina se hallan en la piel verde del cactus, que se pela cuidadosamente y se seca a bajas temperaturas para después reducirse a polvo. Los efectos del San Pedro son iguales a los efectos de la mescalina por vía oral; cuando es ingerido (ya sea crudo o seco) los efectos comienzan entre los 60 y 90 minutos después de la ingestión y duran entre 7 y 10 horas.

Referencias:

- Aghajanian G., Marek G. (1999)Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacol* 21 (2 Suppl):16S-23S.
- Aguar O. (1984). *Drogas y Fármacos de Abuso.* Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. España.
- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Rosario, Santa Fe (Argentina).
- Amorin J. (1974). Plantas de la Flora Argentina relacionadas con alucinógenos americanos. *Acad. Arg. Farm. Bioq*. 1: 7-61.
- Arnao Feltrinelli G. (1993). Cocaina e crack: usi, abusi e costumi. *Gazz. Ital.* Jun. 23. Milán.
- Becker H. (1985). Constituents of the cactus *Lophophora williamsii. Pharm. Unserer Zeit.* 14 (5): 129-37.
- Bovasso G. (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am. J. Psychiatry*. 158 (12): 2033-7.
- Bruhn J. and Bruhn C. (1973). Alkaloids and ethnobotany of Mexican peyote cacti an related species. *Economic Botany*. 27 (2): 241-51.
- Burge V.; Felts M.; Chenier T. and Parrillo A. (1995). Drug use, sexual activity and suicidal behavior in U.S. high school students. *J. School Health*. 65 (6): 222-7
- Castner J.; Timme S. and Duke J. (1998).A Field Guide to Medicinal and Useful Plants of the Upper Amazon. Feline Press. Gainesville, Florida, USA.
- Cornish J. and Kalivas P. (2001). Repeated cocaine administration into the rat ventral tegmental area produces behavioral sensitization to a systemic cocaine challenge. *Behav. Brain Res*. 126 (1-2): 205-9
- Díaz J. (1884). Plantas mágicas y sagradas de la medicina indígena de México, Etnofarmacología y psiquiatrí experimental. Historia General de la Medicina en México. Tomo I. UNAM y Academia Nacional de Medicina.
- Díaz J. (1992). Plantas Mágicas y sagradas de la Medicina Indígena de México. Etnofarmacología y Psiquiatría Experimental. En: *Plantas Medicinales de México. Introducción a su Estudio*. Estrada E. (Ed.). México. 4ª Ed.
- Elisabetsky E. (1987). *Etnofarmacologia de algumas tribus brasileiras*. Suma Etnológica-Etnobiología. Vozes/Finep. Petrópolis
- Eyler F.; Behnke M.; Garvan C.; Woods N.; Wobie K and Conlon M. (2001). Newborn evaluations of toxicity and withdrawal related to prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol. Teratol*. 23 (5): 399-411
- Fehr K. and Kalant H. (Ed) (1983). *Cannabis & Health Hazards.* The Addiction Research Foundation. Toronto.
- Flórez J. (1996). *Farmacología Humana*. 2ª Ed. Edit. Masson. España.
- Freedland C. and Mansbach R. (1999). Behavioral profile of constituents in ayahuasca, an Amazonian psychoactive plant mixture. *Drug Alcohol Depend* 54 (3):183-94.
- Fujita M.; Itokawa H.; Inoue J.; Nozu Y.; Goto N. (1972). On the cactus-alkaloids of *Lophophora williamsii* var. *caespitosa. Yakugaku Zasshi*. 92 (4): 482-9.
- Gabermann V. (1978). Estimation of mescaline and pellotine in Lophophora coulter plant (Cactaceae) by means of the oscillographic polarography. *Biokhimiia*. 43 (2): 246-51.
- Giroud C.; Menetrey A.; Augsburger M.; Buclin T.; Sánchez Mazas P. and Mangin P. (2001). Delta (9)-THC, 11-OH-Delta (9)-THC and Delta (9)-THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations distribution ratios in blood samples taken living and dead people. *Forensic Sci. Int*. 123 (2-3): 159-64
- Goodman L. and Gilman A. (1992). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Edit. Panamericana. 8º Ed.
- Grob M. (1998). *Plant entheogens as medicine*. Harbor-UCLA Medical Center. Torrance, California. USA.
- Harris L.; Dewey W. and Razdan R. (1977. Cannabis: its chemistry, pharmacology and toxicology. *In:* Drug Addict. II. *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*. Berlin 45 (2): 371-429.

- Jackson G.; Saady J. and Poklis A. (1991). Urinary excretion of benzoylecgonine following ingestion of Health Inca Tea. *Forensic Sci. Int*. 49 (1): 57-64
- Jenkins A.; Llosa T.; Montoya I. and Cone E. (1996). Identification and quantitation of alkaloids in coca tea. *Forensic Sci. Int*. 77 (3): 179-89
- Kawanishi K, Eguchi N, Hayashi T, Hashimoto Y. (1994). Relationship between occurrence of tremor/convulsion and level of beta-carbolines in the brain after administration of beta-carbolines into mice. *Pharmacol Biochem Behav* 47 (3):689-99
- Koob G. and Bloom F. (1988).Cellular and molecular mechanism of drug dependence. *Science*, 242: 715-723
- Koupilova M, Herink J, Krs O. (1999). Influencing of spatial memory in rats by DSP-4 and mescaline. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 42 (2): 69-72.
- Labib R.; Turkall R. and Abdel Rahman M. (2001). Oral cocaine produces dose-related hepatotoxicity in male mice. *Toxicol. Lett*. 125 (1-3): 29-37
- Lee Y.; Hennig B.; Fiala M.; Kim K. and Toborek M. (2001).Cocaine activates redox-regulated transcription factors and induces TNF-alpha expression in human brain endothelial cells. *Brain Res*. 920 (1-2): 125-33
- Lundquist T.; Jonsson S. and Warkentin S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol. Teratol*. 23 (5): 437-43
- Martínez Arévalo M.; Varo Prieto J.; Aguinaga A. y Calcedo Ordoñez A. (1995). *Cannabis sativa* and alcohol use as prognosis factors in the short term progress of schizophrenia. *Actas Luso-Españolas Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines*. 23 (4): 189-92.
- Mass R, Bardong C, Kindl K, Dahme B. (2001). Relationship between cannabis use, schizotypal traits, and cognitive function in healthy subjects. *Psychopathology* 34(4):209-14
- Matsuda J. (1995). *El cerebro produce una sustancia similar a la marihuana.* Comunicado. Instituto Nacional de la Salud, Washington, USA.
- Mayaud C.; Boussaud V.; Saidi F. and Parrot A. (2001). Bronchopulmonary disease in drug abusers. *Rev. Neumonol. Clin.* 57 (4): 259-69
- McKenna D, Towers G, and Abbott F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *J Ethnopharmacol* 10 (2):195-223
- McKenna D. (1984). Psychedelic healing: a proposal for a multidisciplinary biomedical investigation of the role of ayahuasca in mestizo folk medicine. Department of Botany. Univ. of British Columbia. Vancouver, B.C.
- Mechoulam R. (1996). A new neuroprotector agent: dexanabinol (HU 211). *The Lancet*. 348: 1436
- Moreau F. (1973). *Alcaloides y Plantas Alcaloides.* Edit. Oikos-Tau, Barcelona.
- Mueller V. (2002). Cannabinoid reduces symptoms of Tourette's Syndrome. *Pharmacopsychiatry*. 33: 57-61.
- Nava F, Carta G, Colombo G, Gessa G. (2001). Effects of chronic Delta(9)-tetrahydrocannabinol treatment on hippocampal extracellular acetylcholine concentration and alternation performance in the T-maze. *Neuropharmacology* 41(3):392-9.
- Nocerino E.; Amato M. and Izzo A. (2000). Cannabis and cannabinoid receptors. *Fitoterapia.* 71 (Suppl): 6-12
- Nuñez Dominguez L.: Cognitive deterioration after consumption of cannabis. *Rev. Neurol*. 33(5): 482-6 (2001).
- Olive M.; Koenig H.; Hodge C. and Nannini M. (2001). Stimulation of endorphin neurotransmission in the Nucleus Accumbens by ethanol, cocaine and amphetamine. *J. Neurosci*. 21 (23): RC184.
- ONU (1977). Las Naciones Unidas y la fiscalización del uso indebido de drogas. División Estupefacientes. Ginebra.
- Ott J.: Pharmepena-Psychonautics (2001). Human intranasal, sublingual and oral pharmacology of 5-methoxy-N,N-dimethyl-tryptamine. *J Psychoactive Drugs* 33 (4):403-7.
- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B. (1998). *Farmacología Integrada*. Ed. Harcourt.
- Pate, D. (1994) Chemical ecology of *Cannabis***.** *J Intern Hemp Assoc* 2(29): 32-37.
- Peroutka S. and Snyder S. (1983). Multiple serotonin receptors and their physiological significance. *Federal Proc*. 42: 213-217.
- Pertwee R. (1995). *Cannabinoids receptors: molecular biology and pharmacology.* Academic Press, London.
- Pertwee R. (2001). Canada approves medicinal use of marijuana. Pharmacotherapy.Medscape.com. Reuters. August 2.
- Petersen R. (1980). *Marijuana Research Findings.* National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series. U. S. Government Printing Office, Washington, DC.
- Plotkin M. (1997). *Aprendiz de Chamán.* Editorial Emecé. Buenos Aires. 1ª Edic.
- Pulvirenti L. and Koob G. (1996). Bases neurológicas de la adicción a la cocaína. Investigación y Ciencia. Pp. 48- 55. Junio
- Reynolds J. (1982). Harmine. In *Martindale's: The Extra Pharmacopeia*. 28th Pp. 925. Ed. Pharmaceutical Press. London
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V. (1997). *Farmacognosia - Biotecnologia*. Edit. Premier. Sao Paulo. Brasil
- Romero J.; García L.; Fernández Ruiz J.; Cebeira M. and Ramos J. (1995). Changes in rat brain cannabinoid binding sites after acute or chronic exposure to their endogenous agonist, anandamine, or to delta-9-THC. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine Complutense University, Madrid. *Ph. Bioch. Behav.* 51(4): 731.

- Rosemberg H.; Khanna K.; Takido M. and Paul A. (1969). The biosynthesis of mescaline in *Lophophora williamsii*. *Lloydia*. 32 (3): 334-8.
- Rudgey R. (1999). *Enciclopedia de las sustancias psicoactivas*. Paidós Divulgación.
- Sarafian T., Tashkin D. and Roth M. (2001). Marijuana smoke and Delta(9)-tetrahydrocannabinol promote necrotic cell death but inhibit Fas-mediated apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 174 (3):264-72
- Sarafian T.; Kouyoumjian S.; Tashkin D. and Roth M. (2002). Synergistic cytotoxicity of delta-9-THC and butylated hydroxyanisole. *Toxicol Lett*. 133 (2-3): 171-9.
- Schultes R. and Hofmann A. (1993). Plantas de los Dioses. Orígenes de los Alucinógenos. Fondo de Cultura de México. 1ª Reimpresión. México
- Schultes R. y Hoffmann A. (1993). *Plantas de los Dioses. Orígenes del Uso de los Alucinógenos.* Ed. Rochester, VT: Healing Arts Press.
- Sethi N.; Nath D.; Singh R. and Srivastava R. (1991). Antifertility and teratogenic activity of *Cannabis sativa* in rats. *Fitoterapia*, 62 (1): 69-71.
- Taylor H. (1998). Analysis of the medical use of marijuana and its societal implications. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash).* 38 (2): 220-7
- Tchernitchin A. and Tchernitchin N. (1995). Enfermedades del adulto causadas por exposición prenatal a sustancias químicas presentes en plantas y otros compuestos vía imprinting. 2º Congreso de Plantas Medicinales. Chile 95. El Canelo de Nos. Chile.
- Van Amsterdam J.; Van der Laan J. and Slangen J. (1998). Cognitive and psychotic effects after cessation of chronic cannabis use. *Ned. Tijdschr. Geneeskd*. 142 (10): 504-8
- Villar del Fresno A. (1999).*Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España.
- Villena M.; Vargas E., Soria S.; Quiroga A.; González C. (1995). *Estudio de los efectos de la masticación de coca sobre la sensibilidad respiratoria* .Depto. Respiratorio. I.B.B.A - ORSTOM.
- Villena M; Sauvain M.; Aguilar M. *et al* (1995). *Fisiología Humana y Uso Tradicional de la Coca*. IBBA- ORSTOM CNRS-Francia. La Paz, Bolivia. Congreso Internacional de Medicina Alternativa.
- Von Sydow K.; Lieb R.; Pfister H.; Hofler M.; Sonntag H. and Wittchen H. (2001). The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend*. 64 (3): 347-61
- Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. (2001). Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 107 (3):173-7.
- Wall M.; Sadler B.; Brine D.; Taylor H. and Pérez Reyes M. (1983). Metabolism, disposition and kinetics of delta-thc in men and women. *Clin. Pharmacol. Therap* 34: 352-363.
- Zavala López J. (1995). La dieta iniciática como experiencia personal. Centro de Rehabilitación de Toxicómanos y de Investigación de Medicinas Tradicionales. Tarapoto, Perú. 1º Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Abstract P-43 20-26 de noviembre.

DIABETES



Introducción

La Diabetes es una enfermedad metabólica que afecta en la actualidad a 135 millones de personas en todo el mundo, erigiéndose ya en una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos. La gravedad de esta situación se incrementa debido a que casi un 40% de los enfermos desconoce padecerla o no ha sido debidamente diagnosticado. De continuar la tendencia epidemiológica actual, se estima que en el año 2025 la cantidad de enfermos alcanzará los 300 millones, lo cual trae aparejado un enorme costo socio-sanitario, relacionado fundamentalmente con las graves complicaciones que normalmente conlleva esta enfermedad.
La primera mención histórica de la enfermedad fue hallada en el papiro de Ebers (1550 a.C), aunque el término "diabetes" es atribuido a Demetrius de Apamaia (siglo II a. C). A pesar de lo antiguo de esta dolencia, lamentablemente existe una alarmante carencia de campañas de difusión por parte de las autoridades sanitarias que llamen la atención de la población sobre los síntomas prodrómicos y las consecuencias que acarrea un diagnóstico tardío. Fuera de los casos de diabetes insulino-dependiente, donde los factores genético-hereditarios suelen ser determinantes, existe un gran número de pacientes diabéticos que perfectamente podrían evitado serlo, con el solo hecho de haber realizado consultas a tiempo o haber sido debidamente informados en las campañas de prevención oficiales de los diferentes gobiernos.
Si bien la industria farmacéutica ha desarrollado gran cantidad de fármacos hipoglucemiantes, a ningún médico escapa la falta de respuesta satisfactoria de muchos de ellos, debiéndose instrumentar en muchos casos cocteles de 2-3 drogas para alcanzar niveles aceptables de glucemia, acarreando un elevado costo para el paciente sumado a probables interacciones medicamentosas que el largoplacismo posológico termina cobrando.

Definición

La *diabetes mellitus* es un transtorno crónico de base genética caracterizado por un incremento en los valores normales de la glucosa en sangre y orina, asociados a un deficiente funcionamiento del tejido pancreático (productor de insulina) y/o a una reducción del ritmo de utilización de la glucosa a nivel periférico. No es una afección única, sino un síndrome dentro del cual deben individualizarse diferentes entidades nosológicas vinculadas a la hiperglucemia y sus consecuencias: alteraciones metabólicas (afectando también lípidos y proteínas), vasculares (micro y macroangiopatías) y neurológicas.

Clasificación

A pesar de las múltiples causas etiológicas vinculadas con la génesis de este proceso, existe unanimidad de criterios en cuanto a clasificar la diabetes en dos grandes grupos:

Diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID): Determinada por una incorrecta utilización de la glucosa por parte de los tejidos. Tiende a afectar a personas con sobrepeso mayores de 40 años, con sintomatología de inicio solapado, requiriendo en primera instancia un abordaje dietético y físico, para luego ser complementado (o no) con medicación hipoglucemiante.
Diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID): Se trata de aquellos casos en que el páncreas no produce la cantidad de insulina adecuada (factores hereditarios, genéticos, antecedentes de pancreáticas aguda, etc). Suele aparecer de forma repentina antes de los 30 años, tendiendo a producir cetosis y requiere rápidamente insulina.

Datos Epidemiológicos

Como ya fuera señalado, la diabetes afecta a casi 135 millones de personas en todo el mundo (3-4 % de la población mundial), estimándose en 300 millones las personas que padecerán esta enfermedad hacia el año 2025. En Estados Unidos representa la 6ª. causa de muerte (200 mil al año), generando un costo anual de 54 billones de dólares en gastos indirectos (pérdida del trabajo, incapacidad, pérdidas de la vida, hospitalizaciones, etc).
En Argentina la enfermedad afecta al 6% de la población, siendo alrededor de 9 mil las personas que fallecen por sus complicaciones, representando el 3% de las defunciones totales. Solo el 50% de las personas afectadas en Argentina ha sido bien diagnosticada.
El incremento anual en la incidencia de diabetes en todo el mundo se debe en parte a los cambios de hábito poblacionales (progresivo incremento de la obesidad y el sedentarismo) junto a una mayor longevidad de la población y a las fuertes cargas emocionales vinculadas al desempleo, al estrés laboral y a la violencia urbana. La retinopatía diabética y la hipertensión arterial suelen afectar al 40% y 50% de todos los casos, respectivamente. Se calcula que 1/3 de los pacientes hospitalizados por diabetes, precisarán ser dializados.

DMNID: En EE.UU, la DMNID afecta aproximadamente a 15.7 millones de personas, de los cuales 10.3 millones han sido diagnosticados. En España la DMNID representa el 90% de todos los casos de diabetes, estimándose en 2,5 millones los individuos afectados (6 % de la población). Con la edad las cifras tienden a incrementarse, afectando al 10-15% de la población mayor de 65 años, y al 20% de la población mayor a 80 años. Hacia el año 2025 se estima que esta patología afectará al 10% de los españoles. En las mujeres españoles constituye la 3er. causa de muerte, en cambio en los hombres representa la 7ª. causa de mortandad.
Un factor determinante en la prevalencia de la DMNID está relacionado con el origen étnico. Por ejemplo los individuos de raza negra presentan cifras mayores al promedio general (9,9%), en tanto los mexicanos y los aborígenes de Australia presentan una incidencia similar (12,6%). La mayor tasa la presentan los indios Pima de Estados Unidos (34,1%), donde quizás exista un hiperinsulinismo genéticamente determinado. Una de las características comunes a estos grupos étnicos es que han sufrido importantísimos cambios en sus hábitos alimentarios en pocos años.

DMID: En Europa y Estados Unidos afecta al 3-4/1000 de la población, pareciendo responder responder a un relativo gradiente norte-sur en el hemisferio norte. En Asia, África y probablemente el centro y el sur de América la prevalencia es más baja, de alrededor del 1/1.000. En la incidencia de DMID existen notables diferencias: próxima a 40/100.000 en Finlandia y otros países escandinavos. En España contabilizan alrededor de 250 mil personas, representando el 10% del total de casos de diabetes. La edad es un fuerte condicionante de la aparición de DMID: existen dos "picos" máximos, el más acusado de ellos alrededor de la pubertad y otro menor entre los 4 y los 6 años. En EE.UU., países escandinavos y Japón existe una variación estacional, que es mínima en verano y máxima en invierno y primavera.

Etiopatogenia

DMNID: En esta forma de diabetes se hallarían varios factores involucrados, muchos de los cuales ya fueron señalados en la introducción del tema. Los *factores genéticos* si bien no son determinantes, sí lo son desde un punto de vista meramente estadístico. Por cada paciente diabético diagnosticado en este grupo, suele haber entre un 25-50% de antecedentes familiares. El origen étnico también es estadísticamente significativo en este grupo, siendo más frecuente en individuos de raza negra que en blancos.
La *edad de inicio* de la enfermedad marca una tendencia insoslayable con el avance de la edad. Según estadísticas del Ministerio de Salud Pública Norteamericano, por cada 1000 habitantes, existen 22 casos de DMNID en la franja etaria comprendida entre los 25-44 años. En tanto, en la franja comprendida entre los 45-54 años asciende a 90 casos, duplicándose este guarismo en casos de personas mayores de 64 años. Los *factores ambientales* juegan un papel decisivo: mayor consumo de azúcares refinados, sedentarismo, multiparidad, obesidad, etc.
En este tipo de diabetes suele detectarse una insulinoresistencia principalmente en los tejidos adiposo, muscular y hepático. Incluso en la mayoría de los casos la producción hepática de glucosa suele ser mayor a la normal. Finalmente, en este grupo también se incluyen aquellos casos de diabetes asociada a malnutrición, a farmacoterapia (glucocorticoides) y las gestacionales. Respecto a los casos de malnutrición, existirían dos tipos: uno vinculado a una alimentación rica en tapioca por parte de pueblos africanos y americanos, lo cual genera la aparición de glucósidos cianogenéticos generadores de litiasis en los conductos pancreáticos y la consecuente insuficiencia en la secreción de insulina.

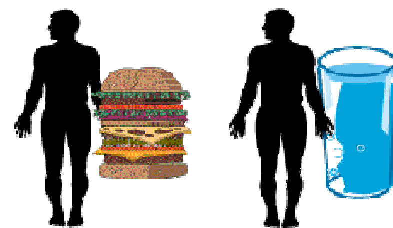
El segundo tipo de malnutrición se vincula directamente con dietas hipoproteicas, lo cual genera a la larga una marcada resistencia a la acción de la insulina. En cuanto a las gestacionales, su incidencia es del 2-3% y suelen revertir una vez finalizado el parto.

DMID: La DMID es considerada una enfermedad autoinmune, de curso crónico y que se desarrolla gradualmente a lo largo de los años. En ella están presentes por lo general una base genética, un tipo de respuesta inmune determinado (con presencia de antígenos de histocompatibilidad) y un agente externo. Los conocimientos actuales permiten suponer que los virus o agentes ambientales producen una lesión inicial en los individuos con predisposición genética; siendo esta lesión la que desencadena el mecanismo inmunológico que daría origen a la enfermedad. Entre los virus (agente externo) que podrían eventualmente relacionarse con la aparición de DMID destacan: el *coxackie*, el *virus de la encefalomielitis* y el de la *parotiditis.* Otros factores incidenciales son: la *enfermedad de Graves,* la *tiroiditis de Hashimoto,* la *miastenia gravis,* el *vitiligo,* la *anemia perniciosa* y la *enfermedad de Adisson*.

Clínica

DMNID: En estos casos la sintomatología es menos marcada, aunque la triada *polidipsia-polifagia-poliuria* suele ser frecuente. Los casos de hiperglucemias poco intensas, con ausencia de cetonuria, provocan síntomas metabólicos mínimos, que pueden hacer retrasar enormemente el diagnóstico. Muchos de estos casos terminan diagnosticándose a partir del hallazgo de infecciones asociadas *(Candida albicans* principalmente), alteraciones visuales (retinopatías) o trastornos en la cicatrización de heridas simples.

DMID: En los adultos suele ser de comienzo brusco, mediando unas pocas semanas a un par de meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. En los niños, 1/4 parte de los casos debutan con una cetoacidosis. El síntoma predominante es la *poliuria* (puede alcanzar 3-5 litros diarios) con una mayor incidencia nocturna. En los niños es común la enuresis. La *polidipsia* es un síntoma casi siempre frecuente aunque puede pasar algo más desapercibido que la poliuria. Completando la triada sintomática clásica, hallamos la *polifagia*, la cual es llamativa ya que a pesar de haber una mayor ingesta de alimentos, existe una tendencia a la pérdida de peso.
Como síntomas secundarios destacan la astenia (los niños pierden las ganas de jugar) y los trastornos ocasionados por el exceso de cuerpos cetónicos debido a la insulinopenia (náuseas, vómitos, taquipnea, trastornos sensoriales, deshidratación y coma). La presencia de cuerpos cetónicos en orina se determina de manera sencilla impregnando tiras reactivas en nitroprusiato sódico. Los resultados se expresan en forma semicuantitativa desde negatividad hasta 160 mg/dL. En pacientes bien compensados la cetonuria debe ser negativa. La determinación domiciliaria de cetonuria es especialmente útil en la prevención de la cetoacidosis diabética, cuya aparición se acompaña siempre de determinaciones cada vez más positivas en las 8-12 h previas.



Polifagia **Poliuria**

Diagnóstico

De acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud), existen cuatro criterios diagnósticos básicos:

1. Síntomas típicos y una glucemia igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en cualquier momento del día.
2. Síntomas típicos y glucemia basal igual o superior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L).
3. En ausencia de síntomas, glucemia basal igual o superior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L) en más de una ocasión.
4. Glucemia igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h de la sobrecarga con 75 g de glucosa.

Últimamente ha cobrado importancia la posibilidad de desarrollar diagnósticos de tolerancia anormal a la glucosa en aquellos individuos que presentan valores matemáticamente anormales (superiores a la media), pero que no podían identificarse claramente con los diabéticos porque no compartían con éstos el riesgo de complicaciones microangiopáticas específicas. La anomalía se define por una glucemia basal inferior a 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y a los 120 min entre 140 y 199 mg/dL.

Elementos Diagnósticos y Evolutivos



Existen varios elementos que permiten acercar un correcto diagnóstico, tanto de la DMNID como de la DMID. No obtsante, no deben tomarse como elementos únicos o determinantes si no se ha hecho una correcta anamnesis y revisación clínica.

Glucemia basal: La más empleada, aunque no siempre fiable (como acontece en los casos de DMID, donde existen grandes variaciones a lo largo de un mismo día). Lo ideal sería realizar una glucemia en ayunas, y sucesivos dosajes antes y depués (2 horas) de las comidas principales. Se ha popularizado para esta determinación la extracción de algunas gotas de sangre capilar y su determinación rápida mediante tiras reactivas en aparatos familiares.

Glucosuria: No confiable totalmente como elemento diagnóstico, pero sí útil como elemento de seguimiento evolutivo de la enfermedad o del tratamiento.

Hemoglobina glicada o glicosilada: Mide la capacidad de reacción y de formar complejos estables de la hemoglobina con la glucosa circulante (HbA1c). El proceso se lleva a cabo en forma lenta y proporcional a la glucosa presente en el medio. Expresa la cifra de glucemia promedio en un período aproximado de 4-8 semanas previas a su detección. Su resultado se expresa como porcentaje del total de hemoglobina.

Fructosamina: Representa la primera etapa de glicación de las proteínas plasmáticas y refleja la concentración media de glucosa de un período de 1-3 semanas. Su determinación es más fácil y barata que la anterior, lo cual ha hecho que se popularice en muchos países.

Insulina Inmunorreactiva (IIR): Es una prueba de medición de la insulina circulante mediante una técnica de radioinmunoanálisis. En individuos sanos o en DMNID la determinación de la concentración plasmática de IIR representa una aproximación a la secreción endógena de insulina. No se la considera una prueba meramente diagnóstica sino una prueba orientada al seguimiento del paciente. En su contra, se puede mencionar que esta prueba no distingue la insulina de la pro-insulina, ni la insulina libre de la ligada a anticuerpos.

Péptido C: Es una prueba de estimulación mediante radioinmunoanálisis, indicativa de índice de reserva pancreática, estando orientada en mayor medida a los individuos que han recibido insulina. Las cifras de pépetido C basales (0,9 - 3,5 ng/ml) suelen triplicarse o cuadruplicarse durante este ensayo.

Prueba de Tolerancia a la Tolbutamida: La administración de *tolbutamida* genera un estímulo potente de secreción de insulina, lo cual se utiliza tanto para detectar pequeñas anomalías de tolerancia a la glucosa como para el diagnóstico de insulinoma.

TRATAMIENTO FITOTERÁPICO

Plantas ricas en cromo: El *cromo* es un mineral que se encuentra frecuentemente en frutas, verduras y lácteos y que está ausente en alimentos de origen marino. Es un oligoelemento indispensable para el correcto funcionamiento del organismo ya que se ha demostrado que regula tanto el metabolismo de los azúcares (actuando sobre la secreción de insulina y la absorción de glucosa) como sobre el metabolismo de las grasas.
La importancia del cromo en el metabolismo de los glúcidos se debe a que, junto con el *ácido nicotínico* y *aminoácidos*, forma parte del factor de tolerancia a la glucosa (GTF, Glucose Tolerance Factor), proteína cuya función es facilitar la unión de la insulina a los receptores celulares de insulina y por tanto aumentar la capacidad de esta hormona para transportar aminoácidos y glucosa al interior de la célula, ayudando a normalizar el nivel de glucosa en sangre.
Existen muchos estudios que avalan el uso de suplementos de cromo en personas con DMNID. Los productos de origen vegetal más ricos en cromo son la levadura de cerveza, que contiene 112 g/100 g, las judías (*Phaseolus vulgaris*), los arándanos (*Vaccinium myrtillus*), las patatas con piel y los aceites vegetales. Los productos de origen animal más ricos en cromo son el queso y el hígado.

En el caso de los arándanos, los que se utilizan son los azules (blueberries), pero principalmente las hojas, cuyo contenido en *sales de cromo* alcanza 9,0 ppm. En ensayos sobre ratones con diabetes inducida por estreptozotocina, el extracto de hojas de arándano demostró efectos hipoglucemiantes a dosis de 20 mg/Kg, disminuyendo los niveles de glucosa de un 10 a 20%. En el mismo ensayo se demostró la acción hipocolesterolemiante de los frutos. Por su parte, el contenido en antocianósidos presentes en las hojas demostraron estabilizar las fibras de colágeno, disminuyendo la permeabilidad capilar e inhibiendo la acumulación de sorbitol, previniendo el daño vascular asociado a la diabetes.

Especies vegetales ricas en polisacáridos: Los polisacáridos son polímeros cuyos monómeros constituyentes son monosacáridos, los cuales se unen repetitivamente mediante enlaces glucosídicos. Entre las especies ricas en polisacáridos que se utilizan en terapéutica se diferencian dos grupos: plantas con elevado contenido en mucílagos y especies con otros derivados glucídicos con actividad hipoglucemiante.
Los mucílagos presentan actividad hipoglucemiante e hipocolesterolemiante, ya que tras su ingesta y en contacto con el agua cambian las características físicas del contenido intestinal y por ello disminuyen la velocidad de absorción de diferentes sustancias, entre las que se encuentran los hidratos de carbono. El retardo en la absorción de glúcidos reduce los picos de glucemia, evitándose la estimulación exógena de la secreción de insulina que provoca un aumento del acúmulo de grasas en los adipocitos. Además, son hipocolesterolemiantes, ya que forman complejos y eliminan las sales biliares interfiriendo en la absorción del colesterol.
Dentro de los vegetales ricos en mucílagos destacan:

Goma Guar (*Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub.).
Se trata de una planta herbácea (Leguminosa)originaria de Asia (principalmente India y Pakistán) utilizada tradicionalmente en casos de diabetes. Por trituración del endospermo de sus semillas se obtiene un mucílago conocido como *goma guar*, debido precisamente a su apariencia gomosa. Está formado por unidades de galactosa y de manosa (galactomanano) en una relación próxima a 1:2. La adición de *goma guar* a la dieta disminuye la hiperglucemia y la insulinemia postprandial, hecho que ha sido demostrado en más de un centenar de estudios clínicos. La fabricación de esta goma es bastante sencilla, puesto que se reduce a un tratamiento mecánico. Separación de envolturas, eliminación del germen y molienda, hasta reducirlas a harina, que contiene 95 % de galactomananos, siendo comercializados en esta forma.



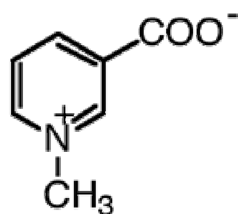
Se recomiendan inicialmente 2-2,5 g, diluidos en un vaso de jugo, hasta elevar a 4-5 g. de manera progresiva. Entre los efectos adversos se destacan las flatulencias, no debiendo administrarse junto a otras drogas ya que puede reducir su absorción.

Plantagos (*Plantago* spp.).
El género Plantago comprende alrededor de unas 250 especies distribuidas en todo el mundo. De ellos una de las más utilizadas es*Plantago ovata* Forsk *(= P. ispaghula* Roxb.), conocida popularmente como ispágula. La droga está constituida por sus semillas, las cuales contienen hasta un 30% de mucílagos. También se emplea la testa o cutícula de la semilla la cual también acumula mucílagos. Tanto la semilla como su cutícula son empleadas como reguladores del tránsito intestinal, es de cir, como laxantes o antidiarreicos. Como laxante mecánico, dado que los mucílagos en contacto con el agua forman un gel muy viscoso y voluminoso que aumenta el volumen del bolo fecal y por ende el peristaltismo intestinal. Como antidiarreico, se da por la actividad protectora de los mucílagos sobre la mucosa intestinal. Respecto a su actividad hipoglucemiante, diversos estudios clínicos demostraron que los polisacáridos disminuyen los picos de glucemia.



Con el mismo fin se emplean las semillas de *Plantago afra* L. (= *P. psyllium* L.) y *Plantago indica* L. (= *P. arenaria* Waldst. et Kit.), conocidas ambas con el nombre de *zaragatona*, de las cuales se emplean también las semillas, aunque su contenido en mucílagos es algo menor (20%). La administración de 5 g de semillas de ispagul 3 veces al día demostró reducir los niveles plasmáticos de lípidos y de glucosa, por lo que puede ser útil como coadyuvante en la terapéutica de pacientes con DMNID. Las dosis recomendadas son: 10-30 g de semillas/día (4-10,5 g/día de tegumentos). Debe administrarse con suficiente cantidad de líquidos. (no menos de 150 ml por cada 5 g). 7,5 g de semillas pulverizadas suspendidas en 240 ml de líquido de una a tres veces al día (OMS).

Fenogreco (*Trigonella foenum-graecum* L.).
Conocida también con el nombre de *alhova*, esta Leguminosa de origen euroasiático es empleada popularmente en casos de diabetes. La droga está constituida por las semillas las cuales son muy rica en mucílagos (20-25%) y en proteínas (30%). Más allá de la actividad comprobada de los mucílagos, la actividad hipoglucemiante se centraría además en el alcaloide *trigonelina*, en la saponina *fenugrekina* y en la presencia de cumarinas y ácido nicotínico. La actividad hipoglucemiante de todos los componentes señalados se ha visto reflejada cuando son administrados principalmente en forma de extracto acuoso, metanólico o etanólico tanto en animales de laboratorio alloxanizados como en humanos diabéticos no insulino-dependientes. La propia Organización Mundial de la Salud ha recomendado su uso como antidiabético en aquellas zonas con dificil acceso a la atención primaria de la salud.
La administración de un extracto alcohólico de *fenogreco* a ratas diabéticas bajo inducción de *alloxano* produjo un incremento del apetito a la par de un ascenso significativo en los niveles de insulina plasmática y un descenso en la tasa plasmática de *glucagón* y *somatostatina.* El efecto hipoglucemiante (máximo a las 6 horas del suministro del extracto) fue considerado equivalente al logrado por *tolbutamida* en iguales condiciones.



trigonelina



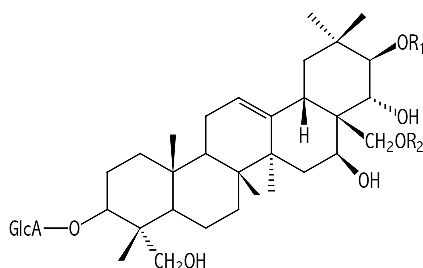
En estudios en humanos, se observó actividad hipoglucemiante en personas normoglucémicas luego de la ingesta de extractos totales de las semillas, pero con una leve pérdida del efecto cuando las semillas fueron tostadas. Asimismo, la adición de *fenogreco* durante los tests orales de tolerancia a la glucosa demostró reducir los niveles de glucemia y la concentración de insulina. En un estudio efectuado sobre 10 pacientes diabéticos tipo II, la administración de 25 g/día de polvo de semillas en la comida diaria a lo largo de 10 días, demostró descensos en el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa suministrada por vía intravenosa, con disminución de su vida media y aumento de la tasa de aclaramiento metabólico y de los receptores de insulina en los eritrocitos. Esto indicaría que la actividad hipoglucemiante se lleva a cabo tanto en los receptores de insulina como a nivel gastrointestinal.
En un ensayo sobre dos pacientes insulino-dependientes (tipo I), la administración oral de 25 g de extracto pulverizado de semillas de *fenogreco* diarios han logrado reducir las tasas de glucemia en ayunas y de la glucosuria, a la vez que redujeron (luego de ocho semanas de tratamiento), los requerimientos de insulina NPH de 56 U.I. a 20 U.I. Paralelamente fue observada una significativa reducción en los niveles de colesterol en sangre. Se ha observado también actividad hipoglucemiante del extracto acuoso de las hojas de *fenogreco* a través de un estudio efectuado sobre 20 varones normuglucémicos voluntarios (20-30 años de edad), determinándose un descenso del 13,4% en los niveles de glucemia a las 4 horas de su ingesta. No fueron observados cambios en los niveles de colesterol, proteínas totales ni urea, pero en cambio se verificó un 14,1% de hipokalemias.
Finalmente, se ha comprobado una inhibición del trasporte mucociliar por parte de las semillas de *fenogreco* en el aparato respiratorio, por lo que se desaconseja su empleo en casos de bronquitis y asma. Tampoco administrar sus semillas durante el primer trimestre de embarazo. Desde el punto de vista galénico, se puede preparar la ***Decocción,*** colocando en hervor de 10-15 minutos 1 cucharada sopera de semillas en 400 ml de agua. Beber por la mañana en ayunas. La Comisión E indica dosis de 6g diarios de droga pulverizada o de preparaciones equivalentes.

Plantas con otros compuestos químicos

Higuera *(Ficus carica* L.)
Se trata de un árbol de origen asiático cuyas hojas se emplean muy frecuentemente como hipoglucemiantes. En un estudio doble ciego controlado con placebo, la administración de la decocción de sus hojas como suplemento nutricional del desayuno en pacientes insulino-dependientes (dos dosis diarias de insulina) produjo efectos hipoglucemiantes post-prandiales significativos respecto al grupo control (insulina + desayuno convencional).

El control realizado durante 1 mes de tratamiento permitió reducir las necesidades de insulina en el orden del 12% en el grupo que recibió la decocción de hojas de *higuera.* Por su parte el extracto clorofórmico obtenido a partir de la decocción de las hojas, demostró en ratas con diabetes inducida por *estreptozotocina*, un efecto hipoglucemiante e hipocolesterolemiante, con reducción del índice colesterol total/HDL-colesterol, respecto a un grupo control. La decocción de las hojas de *higuera* administradas por vía intraperitoneal (50 g/k) a ratas alimentadas con altas cantidades de grasas en su ración diaria durante un período de 22 horas, demostró efectos hipotriglicerimiantes significativos respecto a un grupo control que recibió suero salino. En tanto los niveles de colesterolemia permanecieron prácticamente sin cambios. Se puede preparar la ***Decocción*** a razón de 40-100 g/litro.

Gymnema sylvestre **(Retz.) R. Br. ex Schult.**
Es una planta leñosa originaria de la India y sur de África, cuyas hojas se han utilizado tradicionalmente para tratar el "madhu-meha" (orina de miel). Su nombre deriva de la palabra hindú "gurmar" que quiere decir *supresor de azúcar*, ya que al masticar sus hojas desaparece la capacidad para diferenciar el sabor dulce. Entre sus compuestos principales destacan heterósidos triterpénicos, los cuales están conformados por una mezcla de heterósidos saponínicos de tipo triterpénico conocidos como *ácido gimnémico.*



	R1	R2
Acido gimnémico I	Tigloil	Ac
Acido gimnémico II	2-metilbutiroil	Ac
Acido gimnémico III	2-metilbutiroil	H
Acido gimnémico IV	Tigloil	H

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la actividad hipoglucemiante de los extractos. Los grupos acilo del *ácido gimnémico* demostraron en ratas bloquear los receptores para la glucosa (por su semejanza estructural) a nivel de las membranas celulares intestinales, modificando sus estructuras proteicas y con ello impidiendo la absorción de azúcares que conllevan al incremento de la tasa de glucemia y depósitos de glucógeno intrahepáticos. De igual modo el *ácido gimnémico* demostró bloquear, de manera dosis-dependiente y reversible, la absorción de *ácido oleico* en intestino, lo cual también jugaría un papel importante en la actividad hipoglucemiante y antiobesidad propuesta para esta especie. Se postula que el *ácido gimnémico* actúa sobre las enzimas que intervienen en la utilización de la glucosa como la *fosforilasa, sorbitol deshidrogenasa* y *glucosiltransferasa*.



La administración de la fracción saponínica (60 mg/k) derivada del extracto metanólico de hojas de *gimnema* a ratas diabéticas bajo inducción con *estreptozotocina,* demostró reducir los niveles de glucemia al cabo de 2-4 horas posteriores a la administración intraperitoneal. Al respecto, el *ácido gimnémico IV* demostró ser la saponina más eficaz con un poder hipoglucemiante similar a *glibenclamida*, produciendo incrementos en la tasa de insulina de los animales diabéticos, y sin producir cambios en los niveles de glucosa de los animales normoglucémicos. Un ensayo previo sobre modelos de diabetes no insulino-dependiente demostró en ratas que el extracto alcohólico de *gimnema* promueve un aumento de la actividad de la insulina a través de un incremento en la permeabilidad de las membranas celulares en islotes de Langerhans pancreáticos.
Los ensayos clínicos realizados en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con hipoglucemiantes orales convencionales, han demostrado que el suplemento adicional del extracto produce un descenso significativo de la glucosa sanguínea y de las proteínas plasmáticas glicosiladas, favoreciendo con ello el descenso de la dosis del fármaco. Estudios en humanos diabéticos tipo I demostraron que la fracción acídica soluble en agua de *Gymnema sylvestre* (400 mg/día) permite reducir los requerimientos de *insulina,* debido a un incremento en el número de células beta de los islotes de Langerhans en páncreas. En los pacientes se observó una discreta disminución de la hemoglobina glicosilada y un ligero incremento en la producción endógena de *insulina* (cuantificable por el aumento de la concentración de péptido C a nivel plasmático), probablemente debido a un efecto revitalizador o regenerador sobre el tejido pancreático.

En ese sentido la administración a ratas diabéticas de extractos solubles en agua muy concentrados (33:1, lo que equivale a 33,3 gramos de hojas secas por gramo de extracto) en una dosis oral de 20 mg/k/día, demostró duplicar la cantidad de células beta-pancreáticas, responsables de la secreción de insulina. En animales normoglucémicos la *gimnema* demostró no incrementar la producción de dicha hormona. La dosis antes mencionada equivale a 40 g de hierba seca por día para una persona adulta.
En síntesis, la actividad hipoglucemiante de la *gimnema* es debida, por una parte a una disminución de la absorción intestinal de glucosa y aumento del transporte intracelular de la misma, y por otra a un aumento en la producción de insulina por el páncreas. Las posología recomendada es: ***polvo*** de hojas secas: 2-4 g diarios; ***infusión*** de las hojas: 15-20 g repartidos en varias tomas; ***extracto seco*** de las hojas: 400 mg al día, estandarizado en *ácido gimnémico* (120 mg/día).

Momórdica *(Momordica charantia* Linn.).
Especie de origen asiático y africano, para luego ser introducida de manera amplia en América. Pertenece a la familia de las Cucurbitáceas y se conoce popularmente como *karela, melón amargo, balsamina, calabacita* o *sorosí*. El nombre *momórdica* viene del latín *morder* en referencia a los bordes dentados de las semillas. La parte utilizada son los frutos y hojas en forma de decocciones. La mayoría de los estudios se han realizado utilizando el jugo de los frutos, de los cuales se han aislado y caracterizado tres grupos de constituyentes a los que se les atribuye la actividad hipoglucemiante: la *charantina* (mezcla de heterósidos de fitosteroles, constituida principalmente por 3-glucosil-beta-sitosterol y 3-glucosil-5,25-estigmastadienol), el *polipéptido P* (péptido con 166 residuos, insulinomimético) y triterpenos como las *momordicinas.*



En ese sentido el jugo obtenido de los frutos administrado por vía oral en diferentes dosis, provoca hipoglucemia en conejos, perros y ratas con diabetes experimental inducidas por *alloxano* y *estreptozotocina.* Se ha demostrado que el jugo de los frutos aumenta el número de células beta en el páncreas de ratas diabéticas, a la vez que disminuye la apoptosis de dichas células y de los Islotes de Langerhans, a lo que se agrega una inhibición de la peroxidación lipídica de las células pancreáticas. Por otra parte, el extracto acuoso del fruto verde fresco, en dosis de 1 mg/ml, induce *in vitro* la producción y secreción de *insulina* en tejido pancreático. Paralelamente se ha podido constatar un incremento en el contenido de glucógeno hepático y muscular, y aumento en la captación de glucosa por los tejidos, sin aumento de la respiración.
En tanto las *momordicinas* junto al *ácido oleánico-3-glucurónido* demostraron inhibir en ratas el vaciado gástrico y la captación de glucosa en intestino delgado de ratas, interfieriendo de tal modo en el pasaje de la glucosa desde estómago hacia intestino. Los ensayos realizados con humanos también demostraron una buena actividad hipoglucemiante.
Extractos del jugo inmaduro (230 ml/día) evidenciaron mejorar el test de tolerancia a la glucosa en aquellos pacientes diabéticos tipo II tratados durante 8-11 semanas. De igual modo, el jugo obtenido del fruto y administrado por vía oral a humanos adultos sanos, en dosis de 100 ml, 30 minutos previos a un test de sobrecarga a la glucosa, indujo una actividad antihiperglucemiante en el 73% de 18 pacientes testeados. Por otra parte, la administración en ayunas de una suspensión acuosa homogeinizada de la pulpa del fruto de *momórdica,* a pacientes con diabetes tipo II moderada, produjo descensos significativos ($p<0.001$) de la glucemia.
Los frutos y semillas de *Momordica charantia* contienen un polipéptido considerado desde el punto de vista estructural, similar a la *insulina bovina,* siendo denominado *P-insulina.* Está conformado por 17 aminoácidos (16 de los cuales están presentes en la *insulina bovina)* y un peso molecular aproximado de 11.000. Cuando fue administrado en forma subcutánea sobre 9 pacientes con diabetes tipo I (de los cuales 6 eran juveniles), demostró poseer actividad hipoglucemiante, ejerciendo su acción entre 30 y 60 minutos. En el grupo diabético juvenil, el pico máximo se alcanzó entre las 4 y 8 horas de su administración. No se evidenció ninguna reacción de hipersensibilidad a la droga en ninguno de los pacientes testeados. En otro ensayo clínico con este polipéptido, se pudo constatar más allá del efecto hipoglucemiante, un retraso en la aparición de complicaciones oftalmológicas y neurológicas.
El jugo fresco de los frutos de *momórdica* administrados a ratas con diabetes experimental, demostraron interactuar con la enzima citocromo P-450, cuya isoenzimas CYP4A1, CYP1A1, CYP2E1 suelen incrementarse en el curso de la diabetes. Ello es una advertencia para futuras asociaciones de esta especie con drogas que utilicen la mencionada vía metabólica. Pacientes que estén recibiendo tratamiento con insulina deberán ajustar la dosis diaria en caso de ingerir concomitantemente jugos de los frutos de *momórdica*.

Ginseng *(Panax ginseng* C.A. Meyer).
Especie de origen asiático perteneciente a la familia de las Araliáceas de la cual se utiliza la raíz. Los componentes principales de la raíz de ginseng son saponósidos triterpénicos denominados *ginsenósidos*, *polisacáridos* y los peptidoglicanos llamados *panaxanos (A-E)*. De todos ellos serían los *panaxanos* los compuestos con actividad hipoglucemiante en el ginseng, los cuales actúan interviniendo sobre sistemas enzimáticos que participan del metabolismo hidrocarbonado.



En ese sentido se ha demostrado que los panaxanos A y B estimulan el uso hepático de la glucosa al aumentar la actividad de la *glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*, la *fosforilasa A* y la *fosfofructoquinasa*. Mientras que el *panaxano A* disminuye la actividad de la *glucosa-6-fosfatasa* pero no afecta al glucógeno hepático, el *panaxano B* no ejerce efectos sobre la *glucosa-6-fosfatasa* pero disminuye la actividad de la *glucógeno-sintetasa* y por lo tanto el contenido del glucógeno hepático. Además el *panaxano A* no afecta a los niveles plasmáticos de insulina ni a la sensibilidad a la misma, mientras que el *panaxano B* incrementa los niveles sanguíneos de insulina al aumentar la producción de la misma desde los islotes pancreáticos y aumenta la sensibilidad a la insulina al aumentar el número de receptores para la misma.
Algunos primitivos estudios clínicos (1957) sugirieron que las necesidades diarias de *insulina* se veían moderadamente disminuidas en aquellos pacientes insulino-dependientes que tomaban *ginseng.* Se han realizado estudios en pacientes diabéticos no insulino-dependientes, comprobando que el efecto hipoglucemiante se produce independientemente de su administración antes o durante las comidas, mientras que en pacientes normoglucémicos, el efecto hipoglucemiante únicamente se produce si se administra 40 minutos antes de las comidas.
Por su parte las fracciones polipeptídicas aisladas del *ginseng* administradas parenteralmente a ratas produjeron un descenso de la glucemia y del glucógeno hepático. El mecanismo de acción estaría ligado a una acción estimulante de la biosíntesis de *insulina* por parte de las células -pancreáticas, independiente del calcio extracelular, siendo al parecer el *ginsenósido Rb2* el componente más activo, promoviendo un mayor número de receptores insulínicos en médula ósea y una disminución en el número de receptores glucocorticóideos. Otros componentes de la raíz, como es el caso de la *adenosina*, podrían contribuir a la actividad hipoglucemiante. La *adenosina* demostró aumentar la lipogénesis y la acumulación de AMPc en los adipocitos que poseen receptores específicos para ella.
Las dosis diarias recomendadas en adultos oscilan de 500 mg a 2000 mg de raíz desecada. Los efectos adversos más comunes son nerviosismo y excitación, y hay que tener en cuenta la posible interacción con antidiabéticos orales, diuréticos, algunos IMAO, warfarina, y sustancias estimulantes.

Galega *(Galega officinalis* L.).
La *galega* es originaria del sudeste de Europa y Asia occidental, estando naturalizada en varios países americanos, incluyendo la Argentina. La droga está constituida por la sumidad florida, la cual contiene alcaloides derivados de la guanidina, entre los que destaca la galegina.



Los derivados guanídicos, en especial la *galegina,* presentan efectos hipoglucemiantes sinergizados por su contenido en *sales de cromo*. Cabe destacar que la *metformina* es un agente sintético hipoglucemiante derivado de las biguanidinas. Tanto la infusión como la tintura de *Galega officinalis* aún se siguen utilizando como antidiabéticos, aunque cayera un poco en desuso su empleo en los últimos años. El efecto hipoglucemiante ha podido ser comprobado a través de experiencias realizadas en animales diabéticos inducidos por *alloxano* y *estreptozotocina.* Los primeros ensayos evidenciaron el efecto hipoglucemiante del extracto metanólico en ratas y de los extractos acuosos y alcohólicos en ratas y conejos, acompañado de un aumento de glucogenogénesis hepática y miocárdica.
Un estudio más reciente realizado en la Universidad de Stratchlyde, Glasgow, no halló actividad hipoglucemiante en ratas normales o diabéticas tratadas con extractos alcohólicos secos o frescos de *galega* durante cuatro días consecutivos. De acuerdo con un estudio comparativo llevado a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, la potencia antidiabética de la *galega* evaluada en ratas con diabetes inducida por *aloxano* y *estreptozotocina*, se ha considerado inferior a *Bauhinia candicans (pezuña de vaca)* y *Rubus ulmifolius (zarzamora),* siendo el extracto hexánico el más efectivo. Estas hierbas en infusión, a su vez, no demostraron modificar significativamente los niveles de glucemia en ratas normales. La galega se puede dar en ***infusión*** (2 g/taza), infundir 10 minutos, y tomar 2-3 tazas diarias, antes d elas comidas. En ***tintura*** (1:5), se prescriben 50 gotas en un poco de agua, antes de cada comida principal.

Eucalipto (*Eucalyptus globulus* L.).
El eucalipto es una especie oriunda de Australia, de la cual se emplean las hojas. Si bien su principal actividad está vinculada a enfermedades del aparato respiratorio, no deja de ser interesante su acción como hipoglucemiante.



En ese sentido, el extracto crudo elaborado con las hojas de *eucalipto* (rico en glucósidos fenólicos) ha exhibido actividad hipoglucemiante en conejos y ratones alloxanizados debido a la presencia de glucósidos fenólicos. Sin embargo, se ha observado que la purificación de dicho extracto le hace perder efectividad. La administración de extractos de *Eucalyptus citriodora* (especie muy emparentada) a conejos por vía oral produce una hipoglucemia sólo temporaria, en cambio es más marcada en conejos con hiperglucemias inducidas por *alloxano.* La incorporación de extractos de hojas de *eucalipto* en la dieta diaria (62,5 g/k) y en la bebida diaria (2,5 g/l) de ratones, ha demostrado reducir la hiperglucemia y pérdida de peso asociadas con la adminsitración previa de estreptozotocina. En el ensayo se pudo observar un incremento del 50% en el trasporte de *2-desoxiglucosa*, un 60% mayor en la oxidación de la glucosa y de un 90% mayor en la incorporación de glucosa dentro del glucógeno del músculo abdominal.
Dentro de las formas galénicas, se puede dar en forma de ***infusión*** a razón de 10 g/l, administrándose 3 tazas diarias. Como ***tintura*** (1:8 en etanol al 35%), la dosis es de 1-3 ml.

Plantas Hipoglucemiantes de Argentina
Dentro del folclore de uso popular en la República Argentina, existen cerca de 50 especies recomendadas para la diabetes. Sin embargo, son muy pocas las que han sido estudiadas científicamente. A continuación se expondrán cuatro de ellas, cuyo hábitat se extiende también a los países vecinos.

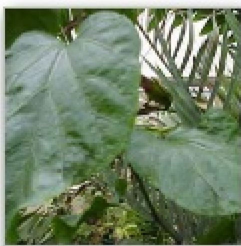
Pezuña de Vaca *(Bauhinia candicans* Link. / *B. forficata* Link.).
Planta tradicionalmente empleada como antidiabética en Argentina y Brasil. Las hojas contienen *saponinas, taninos, trigonellina, terpenoides,* trazas de *fenoles* y *alcaloides, flavonoides (rutina, quercetina, kempferitrina), antocianidinas, esteroles (-sitosterol), glucósidos esteroidales (xilopiranósido, ribofuranósido del clionasterol), proteínas* (0,59%), *minerales (potasio, calcio, hierro, magnesio, zinc y cobre).* Las semillas contienen un *aceite fijo*.



Indudablemente la principal actividad señalada para *pezuña de vaca* radica en sus propiedades hipoglucemiantes, testeadas tanto en animales como en pacientes diabéticos tipo II. No obstante, se requieren mayor cantidad de estudios clínicos para constatar su verdadera eficacia en esta patología. Diferentes extractos de *pezuña de vaca* demostraron actividad hipoglucemiante en ratas normales y en ratas con diabetes inducida por *alloxano.* Dicha actividad es atribuida a la acción conjunta de *trigonelina* (presente también en las especies *Trigonella foenum-graecum* y en *Lupinus termis), β-sitosterol* y flavonoides.
El *β-sitosterol* demostró propiedades hipoglucemiantes en ratas con diabetes experimental y en humanos diabéticos tipo II, a las 3 horas de su suministro oral (12 mg/k) y endovenoso (5 mg/k). En un estudio clínico controlado con placebo, realizado en pacientes normales y diabéticos no insulino-dependientes, la dosis de 3 g diarios de hojas en infusión durante 56 días no arrojó actividad hipoglucemiante significativa. En modelos animales de diabetes inducida por *aloxano* y *estreptozotocina*, los extractos hexánico y acuoso de *Bauhinia candicans* y *Rubus ulmifolius (zarzamora)* resultaron ser efectivos. Sobre animales normoglucémicos no generaron cambios significativos. La actividad de *pezuña de vaca* resultó mayor en los animales alloxanizados (39%) y algo menor que *Rubus ulmifolius* en ratas diabéticas bajo inducción de *estreptozotina.*
Un ensayo realizado en ratas normales y con diabetes por aloxano, la administración por vía oral del extracto n-butanólico de *pezuña de vaca* demostró poseer efectos hipoglucemiantes en ambos casos. Dicho efecto fue observado en ratas normales luego de 1 y 2 horas de administrado. Sin embargo, en animales con hiperglucemia por alimentación rica en carbohidratos, dicho extracto no demostró eficacia. En los animales con diabetes experimental, el efecto hipoglucemiante fue observado a la hora de administrado, manteniéndose el efecto durante 3 horas. Por otra parte, la decocción de hojas de *pezuña de vaca* administrada diariamente a ratas con diabetes por *estreptozotocina* como sustituto del agua durante 1 mes, produjo un descenso significativo de la glucemia tanto a nivel plasmático como urinario. Los autores postularon un mecanismo de acción similar a las *biguanidas* a través de una inhibición de la neoglucogénesis.

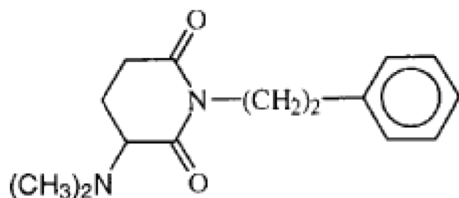
Finalmente, en un estudio reciente se estudió el efecto de diferentes fracciones del extracto metanólico de las hojas en un modelo de diabetes inducida experimentalmente en conejos. Por un lado, se observó que el extracto crudo (8 mg/kg) posee actividad hipoglucémica, además de inducir levemente la excreción urinaria de glucosa. Con respecto a las diferentes fracciones, la mayor actividad se observó en la butanólica. La fracción en cuestión también redujo los niveles de glucosa en sangre, no sólo en los animales tratados, sino también en aquellos normales. En su conjunto, los resultados preclínicos hasta aquí presentados indican que *B. candicans* incrementa el metabolismo periférico de glucosa.
Dentro de las formas galénicas recomendadas, se encuentra la ***infusión*** (1-2 %), suministrándose 2-3 tazas diarias, preferentemente después de las comidas. Como ***decocción*** (20 ‰). Se administran 3-4 tazas diarias. Como ***tintura***: 30 g de hojas en 1000 cc. de alcohol de 70º. Se administran 30-40 gotas, 3 veces al día.

Insulina Vegetal o Uvilla *(Cissus sicyoides* L.)
Especie trepadora que se distribuye ampliamente en áreas tropicales y subtropicales de América, abarcando desde el sur de EE.UU. y México hasta Brasil (estado de Paraná) y Argentina (provincia de Misiones).



De esta especie se emplean la parte aérea (principalmente las hojas). El suministro de una decocción de hojas de *C. sicyoides* a ratas con diabetes inducida por *estreptozotocina*, produjo una disminución en la ingesta de alimentos y líquidos, como así también del volumen urinario excretado. Por otra parte, los animales mostraron una disminución en los niveles sanguíneos y urinarios de *glucosa*, y en los niveles de *urea* en orina. El metabolismo lipídico no se vio afectado por el tratamiento. Los animales normoglucémicos tratados con la misma decocción no exhibieron cambios en los parámetros señalados, sugiriendo que el modo de acción de la planta en el modelo diabético no se relaciona con el de la *sulfonilurea* o *insulina*, pero sí con el de las *biguanidas*, este último mecanismo a través de la inhibición de la gluconeogénesis.
En otro estudio similar, el extracto acuoso de las hojas frescas administrado a ratas aloxanizadas durante 7 días en dosis orales de 100 y 200 mg/kg, demostró propiedades hipoglucemiantes del orden del 25% y 22%, respectivamente. El extracto redujo, en ambas dosis, los niveles elevados de triglicéridos en los animales, aunque no se observaron modificaciones en los niveles plasmáticos de colesterol. El máximo nivel hipoglucemiante (25%) e hipotriglicerimiante (48%) se observó al 4º día de tratamiento con la dosis de 200 mg/kg. No se observaron alteraciones en los niveles plasmáticos de *transaminasa* con ninguna de las dosis. Se puede suministrar en forma de ***infusión*** (dos cucharaditas por taza), tres veces al día.

Sarandí blanco *(Phyllanthus sellowianus* [Klotzsch] Müller Arg.).
El *sarandí* es originario del sur de Brasil, nordeste de Argentina (desde la provincia de Misiones hasta el nordeste de la provincia de Buenos Aires), Paraguay y región litoral del Uruguay. Suele encontrarse en arroyos y a orillas de los ríos. Se emplean principalmente las hojas, corteza del tallo y en menor medida el resto de la planta. La mayor proporción de principios activos se encuentra en plantas mayores a los dos años. Debido a que la cosecha de esta especie se realiza casi siempre en los sitios donde crece espontáneamente, su alta demanda en la actualidad la ha puesto en vías de extinción. Para evitar esto se están desarrollando técnicas de macro y micropropagación *in vitro* para perpetuar clones selectos.
Se ha descripto actividad hipoglucemiante de la infusión de las hojas (concordante con el uso folklórico) en modelos animales de diabetes experimental. Si bien el primer trabajo publicado en la década del '20 no había reportado resultados concluyentes, años más tarde se pudo constatar la actividad antidiabética. Recién en la década del 80' se pudo identificar al compuesto responsable de dicha actividad denominado *phyllanthol.* Por su parte, la *filantimida* también jugaría un papel importante.



Estructura de la filantimida

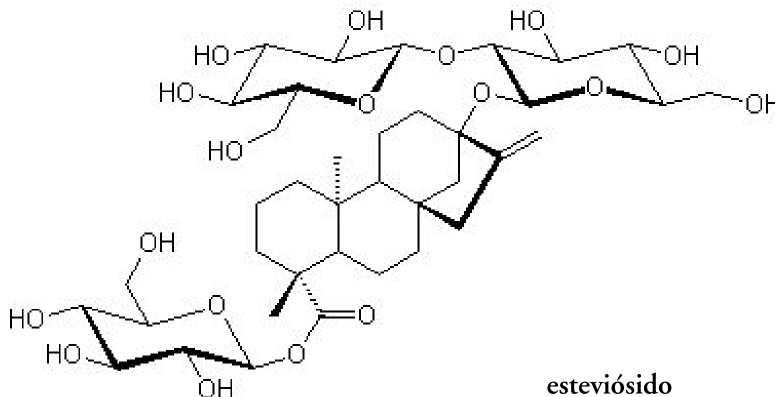


En un estudio efectuado en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, se pudo constatar el efecto hipoglucemiante del *sarandí* en modelos de diabetes inducida por *estreptozotocina* en ratas a partir del extracto acuoso. A tal fin se empleó una infusión con 5 g de material vegetal en 100 ml de agua hirviendo. Se dejó en reposo durante 20 minutos y luego se filtró. Al cabo de 26 días se observó un descenso significativo de la glucemia en los animales diabéticos, mientras que no observaron variaciones los niveles de glucemia de los animales normales.
Estos resultados se confirmaron en un estudio posterior en ratones en donde se observó una reducción en las concentraciones de glucosa en sangre, tras la administración oral de diferentes fracciones de un extracto acuoso (200 mg/kg). Los resultados obtenidos fueron comparables a la actividad observada para *glibenclamida* (10 mg/kg) utilizada como droga de referencia. El análisis fitoquímico de los extractos reveló la presencia de los flavonoides *rutina* e *isoquercitrina*.
Por último, un nuevo estudio evaluó el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de hojas utilizando ratones en distintas situaciones fisiológicas: a) en animales normales, b) con una sobrecarga de glucosa y c) con diabetes inducida mediante una serie de dosis bajas de estreptozotocina. En los animales normales se observó una leve reducción de la glucemia y en aquellos con sobrecarga de glucosa se potenció la capacidad de normalizar la glucemia. También se mantuvo la glucemia dentro de los rangos normales en ratones con diabetes inducida con dosis bajas de estreptozotocina. Los resultados muestran claramente un efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del *sarandí blanco* en ratones y proporcionan evidencias acerca de su potencial para la prevención y el tratamiento de la diabetes. En ***infusión*** (1-2%) se suministran 2-3 tazas diarias. No pasar del mes de toma contínua.

Yerba Dulce *(Stevia rebaudiana* Bert.).



Hierba originaria de Sudamérica, principalmente Paraguay (costas de la sierra del Amambaí y nordeste, en los límites de la frontera con Brasil), nordeste de Argentina (Misiones) y Brasil (principalmente Mato Grosso do Sul). De esta especie se emplean las hojas y ramas, las cuales contienen *esteviósidos, dulcósidos* y *rebaudiósidos* como principales constituyentes.
La mayor parte de los estudios realizados en *S. rebaudiana* se concentran en su poder edulcorante e hipoglucemiante. El poder edulcorante relativo de una sustancia se establece según el grado de dulcificación, comprobándose que el *esteviósido* tiene un poder edulcorante 200 veces mayor que la *sacarosa*.
Las hojas de *S. rebaudiana* pueden considerarse un importante sustituto hipocalórico del azúcar (10 hojas = 1 caloría) aunque no habría que descartar su contribución como sustancia natural hipoglucemiante. En este sentido, se realizaron varios estudios sobre esta última actividad en ratas con diabetes inducida por *aloxano* y en conejos con diabetes inducida por *estreptozotocina*. En este último caso el suministro de un extracto acuoso (100 g de hoja en 1 ½ litro de agua) demostró un descenso significativo de la glucemia respecto a las cifras basales. En otro estudio *in vivo* en ratas se observó que a lo largo de cuatro semanas de alimentación hiperhidrocarbonada, la adición de un 0,5% de *esteviósido* provoca un descenso de la glucemia y de los niveles de glucógeno hepático. El efecto parece ser más marcado cuando se emplean ramas y hojas en lugar de hojas solamente. En otro ensayo, la administración de *esteviósido* en ratas produjo un incremento de la síntesis de glucógeno en hígado bajo condiciones gluconeogenéticas.



esteviósido

Un nuevo estudio efectuado en ratas diabéticas (con y sin resistencia a la insulina) determinó que el *esteviósido* incrementa (en ambos casos) el transporte y entrada de la glucosa en músculo esquelético. Otro estudio demostró que el *esteviósido* (0,5 mg/k) produce efectos hipoglucemiantes al estimular la producción de insulina, a la vez que disminuye la resistencia a la insulina en ratas diabéticas (bajo inducción de estreptozotocina), lo cual estaría vinculado a una inhibición en hígado del gen de expresión de la enzima fosfoenol piruvato carboxiquinasa. Estudios efectuados en pacientes diabéticos tipo II, demostraron que el *esteviósido* (1 gr/día) disminuye los niveles de glucagón y la glucemia postprandial en un 18%, a la vez que incrementa el índice insulinogénico en un 40%.

El *rebaudiósido A* demostró experimentalmemte interferir con el metabolismo de la glucosa en adipocitos periepididimales de ratas, generando resistencia a la insulina. Estudios recientes dieron cuenta del efecto antihiperglucémico, insulinotrópico y glucagonostático de extractos elaborados con *rebaudósido A* en ratas con diabetes tipo II. Dicho efecto sería de tipo calcio-dependiente.Desde el punto de vista clínico, cabe destacar que estudios en humanos demostraron que las curvas de tolerancia a la sobrecarga de glucosa postprandial resultaron mejores en aquellos pacientes diabéticos obesos que habían sido tratados previamente con 130-140 mg de extracto de *yerba dulce*, respecto a los que habían recibido 280-300 mg del hipoglucemiante de síntesis *glibenclamida.*

El porcentaje de descenso de la glucemia fue en promedio del 35% respecto a los niveles basales al cabo de 6-8 horas. El efecto hipoglucemiante como el incremento en la tolerancia a la glucosa también se evidenció en personas euglucémicas, durante y después de la toma de un extracto acuoso elaborado con 5 g de hojas de *yerba dulce*.

Otras Especies de Interés

Cebolla ***(Allium cepa*** **L.).**



Por su contenido en *glucoquinina,* la *cebolla* es recomendable para activar la función pancreática, siendo útil por ello en el tratamiento de la diabetes. Tanto el extracto éterico, clorofórmico y petrólico de *Allium cepa,* a través de sus componentes *S-metilcisteina-sulfóxido, S-allil-cisteina-sulfóxido, disulfuro de alil-propilo* y *difenilamina,* han demostrado poseer actividad hipoglucemiante en modelos animales de diabetes inducida por *aloxano, estreptozotocina* o *adrenalina,* así como en animales normoglucémicos. Dicha actividad fue comparable en eficacia con *tolbutamida* y *glibenclamida.*
En ensayos en humanos, extractos de *alicina* administrados por vía oral a pacientes diabéticos (tipo II) demostraron normalizar la curva de tolerancia a la glucosa en ayunas. No obstante, habrá que tener en cuenta los menores niveles de *alicina* en la *cebolla* respecto al *ajo*. Un estudio llevado a cabo en India determinó que el consumo normal de 50 g diarios de *cebolla* reduce los requerimientos de *insulina* en pacientes diabéticos tipo I, disminuyendo las necesidades de 40 U. a 20 U. diarias.

Ajo ***(Allium sativum*** **L.).**



Desde tiempos remotos se utiliza el ajo como elemento coadyuvante en casos de diabetes. En la década del 60' se ensayaron extractos alcohólicos de *ajo* en conejos, observándose un 59% de actividad hipoglucemiante, comparado con grupos que recibieron 500 mg de *tolbutamida*. En pruebas de sobrecarga de glucosa en roedores, el *AGE* (extracto de ajo añejado) demostró disminuir los niveles iniciales de glucemia elevada, e incrementar los niveles de *insulina* en sangre, comporado con grupos control. En un estudio randomizado y controlado con placebo, los extractos de polvo seco de *ajo* administrados a pacientes diabéticos no insulino dependientes, promovieron un descenso del 11,6% en los niveles de glucosa en sangre contra un 0% de los que recibieron placebo.
Otra investigación demostró que la administración oral de los compuestos sulfurados *S metilcisteina* y *S-alil-cisteina* durante un mes, a ratas con diabetes inducida por *alloxano,* genera resultados comparables con *insulina* y *glibenclamida*. La actividad hipoglucémica de la decocción del bulbo de *ajo* frente a *tolbutamida* fue evaluada en conejos adultos, demostrando efectos estadísticamente significativos solo a partir de los 120 minutos de efectuado el ensayo. Por otra parte, la administración oral de *AGE* (5-10 mg/k) a ratones con estrés inducido por inmovilización demostró evitar la aparición de hiperglucemia y la hipertrofia adrenal, común en estos casos.

Otras: La mayoría de las plantas que contienen fibras y mucílagos proporcionan efectos benéficos. También hongos, como el *Ganoderma lucidum* (reishi), o plantas como la *Whitania somnifera* y el *mirtilo* resultan muy buenos aportes.

Referencias

- Abdel Barry J.; Abdel Hassan I. and Al Hakiem M. (1997). Hypoglycaemic and antihyperglycaemic effects of *T. foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *J. Ethnopharamacol*. 58: 149-155.
- Abdel Barry J.; Abdel Hassan I.; Jawad A. and Al Hakiem M. (2000). Hypoglycaemic effect of aqueous extract of the leaves of *Trigonella foenum graecum* in healthy volunteers. *East. Mediterr. Health. J.* 6 (1): 83-8.
- Abudula R, Jeppesen P, Rolfsen S, Xiao J, Hermansen K (2004). Rebaudioside A potently stimulates insulin secretion from isolated mouse islets: studies on the dose-, glucose-, and calcium-dependency. *Metabolism*. 53: 1378-1381.
- Ahmad N.; Hassan M.; Halder H. and Bennoor K. (1999). Effect of Momordica charantia extracts on fasting and postprandial serum glucose levels in NIDDM patients. *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull*. 25 (1): 11-3.
- Ajabnoor M. and Tilmisany A. (1988). Effect of *Trigonella foenum* - graecum on blood glucose levels in normal and alloxan-diabetic mice. *J. Ethnopharmacol*. 22 (1): 45-9.
- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Ed. Corpus. Santa Fe, Argentina.
- Atal C.; Kapur B. (1982). *Cultivation and Utilization of Aromatic Plants.* Pp. 815. Jammu-Tawi. Reg. Res. Lab.
- Baskaran K.; Ahamath B.; Shanmugasundaram K. and Shanmugasundaram E. (1990). Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J. Ethnopharmacol*. 30 (3): 295-305.
- Brahmachari H. and Augusti K. (1962). Orally effective hypoglycaemic agents from plants. *J Pharmac. Pharmacol*. 14: 254-5.
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Oregon. Usa. (1998).
- Canal J.; Torres M.; Romero A. and Pérez C. (2000). A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves improves the cholesterolaemic status of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Acta Physiol. Hung*. 87 (1): 71-6.
- Chang M. and Johnson M. (1980). Effect of garlic on carbohydrate metabolism and lipid synthesis in rats. *J.Nutr* 110: 931-8.
- Chattopadhyay R. (1998). Possible mechanism of antihyperglycaemic effect of *Gymnema sylvestre* leaf extract. Part I. *Gen. Pharmacol.* 31 (3): 495-6.
- Chattopadhyay R. (1999). A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin. *J. Ethnopharmacol*. 67 (3): 367-72.
- Chen T, Chen S, Chan P, Chu Y, Yang H, Cheng J. (2005). Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana. Planta Med*. 7: 108-13.
- Clifford I. and Caroline D. (1989). Traditional plants medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care.* 12 (8): 553-64.
- Curi R, Alvarez M, Bazotte R, Bottion L, Godoy J, Bracht A (1986). Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult human. *Brazilian Journal of Med. Biol. Res*. 19: 771-774.
- Da Silva K, Biavatti M, Leite S, Yunes R, Delle Monache F, Cechinal Filho V (2000). Phytochemical and pharmacolognostic investigation of *Bauhinia forficata* Link. *Z. Naturforsch*. 55: 478-480.
- De Lima T, Takahashi R, Morato G (1986). *Avaliaçâo da possivel atividade antidiabética da Bahuinia forficata.* IXº Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Rio de Janeiro.
- De Sousa E, Zanatta L, Seifriz I, Creczynski-Pasa T, Pizzolatti M, Szpoganicz B, Silva F. (2004). Hypoglycemic effect and antioxidant potential of kaempferol-3,7-O-(alpha)-dirhamnoside from *Bauhinia forficata* leaves. *J Nat Prod*. 67: 829-832.
- Fuentes O, Arancibia-Avila P, Alarcon J. (2004). Hypoglycemic activity of *Bauhinia candicans* in diabetic induced rabbits. *Fitoterapia* 75 (6): 527-532.
- Geuns J. (2003). Stevioside. *Phytochemistry* 64: 913-921.
- Gray A. and Flatt P. (1998). Antihyperglycemic actions of *Eucalyptus globulus* are associated with pancreatic and extra-pancreatic effects in mice. *J. Nutr*. 128 (12): 2319-23.
- Gregersen S, Jeppesen P, Holst J, Hermansen K (2004). Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 53: 73-76.
- Grover J., Yadav S, Vats V. (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol* 81(1):81-100.
- Handa S. and Chawla Maninder A. (1991). Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 217.
- Hnatyszyn O, Ferraro G, Coussio J (1995). Constituents of *Phyllanthus sellowianus*. *Fitoterapia*. 66: 543.
- Hnatyszyn O, Miño J, Gorzalczany S, Ferraro G, Coussio J, Acevedo C (1998). Efecto antidiabético y toxicidad aguda del extracto acuoso del *Phyllanthus sellowianus* Müller Arg. *Dominguezia.* 14: 13-16.
- Hnatyszyn O, Mino J, Ferraro G, Acevedo C (2002). The hypoglycemic effect of *Phyllanthus sellowianus* fractions in streptozotocin-induced diabetic mice. *Phytomedicine*. 9: 556-559.
- Hubler M, Bracht A, Kelmer-Bracht A (1994). Influence of stevioside on hepatic glycogen levels in fasted rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. 84: 111-118.
- Jain R.; Sachdev K. (1971). A note on hypoglycemic action of onion in diabetes. *Current Medical Practice*. 15: 901-2.
- Kasuga S.; Ushijima M.; Morihara N.; Itakura Y.; Nakata Y. (1999). Effect of aged garlic extract (AGE) on hyperglycemia induced by immobilization stress in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 114 (3): 191-7.
- Keeler R.; Baker D. and Panter K. (1992). Concentration of galegine in *Verbesina encelioides* and *Galega officinalis* and the toxic and pathologic effects induced by the plants. *J. Enviroment Pathol. Toxicol. Oncol*. 11 (2): 11-17.
- Kumari K.; Augusti K. (1995). Antidiabetic effects of S-methylcistein sulphoxide on alloxan diabetes. *Planta Med*. 61 (1): 72-4.

- Leatherdale B.; Panesar R.; Atkins G.; Bakey C. and Bignell A. (1981). Improvement in glucosa tolerance due to *Momordica charantia* (karela). *Br. Medical J.* 282: 1828-1834.
- Lemus I.; García R. y Del Villar E. (1997). *Evaluación del efecto hipoglucemiante de plantas adventicias usadas en medicina popular.* Facultad de Medicina, Universidad de Chile. WOCMAP IIº. Mendoza, Argentina..
- Lemus I.; García R.; Del Villar E. and Knop G. (1999). Hypoglycaemic activity of four plants used inChilean popular medicine. *Phytother. Res*. 13 (2): 91-4.
- Lemus I, García R, Jabsa Z, Erazo S, García H (1986). Action hypoglycemiante de l'extrait de *Bauhinia candicans* B. *Plantes Med. Phytother.* 20: 8-17.
- Lino C de S, Diógenes J, Pereira B, Faria R, Andrade Neto M, Alves R, de Queiroz M, de Sousa F, Viana G. (2004). Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. *Biol Pharm Bull*. 27:125-127.
- Madar Z. and Arad J. (1989). Effect of extracted fenugreek on post-prandial glucose levels in human diabetic subjects. *Nutrit. Res*. 9 (6): 691-2.
- Madar Z and Stark A. (2002) New legume sources as therapeutic agents. *Br J Nutr* 88 Suppl 3:287-92.
- Mathew P. and Augusti K. (1975). Hypoglycemic effects of onion on diabetes mellitus. A preliminary report. *Indian J. Phisiol. Pharmacol*. 19: 213.
- Matsuda H.; Murakami T.; Shimada H.; Matsumura M.; Yoshikawa M. and Yamahara J. (1997). Inhibitory mechanisms of oleanolic acid 3-O-monodesmosides on glucose absorption in rats. *Biol. Pharm. Bull*. 20 (6): 717-9.
- Modesto Filho J, Almeida R, Galvâo K, Morais R, Modesto R, Costa V (1988). Avaliaçâo preclinica e clinica da atividade hipoglicemiante de *Bahuinia forficata.* X Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil.
- Nagai K.; Nakagawa S.; Nojima S.and Mimori H. (1975). Effectc of AGE on glucose tolerance test in rats. *Basic Pharm. Therap.* 3: 45
- Navarro M, Coussio J, Hnatyszyn O, Ferraro G (2004). Efecto Hipoglucemiante del extracto acuoso de *Phyllanthus sellowianus* ("sarandí blanco") en ratones C57BL/Ks. *Acta Farm. Bonaerense* 23: 520-523.
- Oviedo C, Franciani G (1971). Acción Hipoglucemiante de *Stevia rebaudiana. Exerp. Med.* 209-293.
- Pepato M, Keller E, Baviera A, Kettelhut I, Vendramini R, Brunetti I (2002). Antidiabetic activity of *Bahunia forficata* decotion on streptozotocine-diabetic rats. *J. Ethnopharmacol*. 81: 191-197.
- Pepato M, Baviera A, Vendramini R, Pérez Mda P., Kettelhut Ido C, Brunetti I (2003). *Cissus sicyoides* in the long-term treatnent of streptozotocin-diabetic rats. *Biotechnol. Appl. Biochem*. 37 (Pt 1): 15-20.
- Pérez C, Canal J., Torres M. (2003). Experimental diabetes treated with *Ficus carica* extract: effect on oxidative stress parameters. *Acta Diabetol*. 40 (1):3-8).
- Pérez R.; Ocegueda Z.; Muñoz J.; Ávila J. and Morrow W. (1984). A study of the hypoglucemic effect of some Mexican plants. *J. Ethnopharmacol*. 12: 253-62.
- Persaud S.; Al Majed H.; Raman A. and Jones P. (1999). *Gymnema sylvestre* stimulates insulin release in vitro by increased membrane permeability. *J. Endocrinol*. 163 (2): 207-12.
- Prakash A.; Mathur S.; Mathur R. (1986). Effect of feeding *Gymnema sylvestre* leaves on blood glucose in beryllium nitrate treated rats. *J. Ethnopharmacol*. 18 (2): 143-6.
- Pundarikakshudu K.; Gray A. and Furman B. (1994). Studies on the hypoglycaemic activity of *Galega officinalis. Fitoterapia*. 65 (5): 423-6.
- Raghuram T.; Sharma R.; Sivakumar B. and Sahay B. (1994). Effect of fenugreek seeds on intravenous glucose disposition in non-insulin dependent diabetic patients. *Phytother. Res*. 8: 83-86.
- Raman A. and Lau C. (1996). Antidiabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. *Phytomedicine*. 2 (4): 349-62.
- Raza H. *et al*. (1996). Effect of bitter melon *(Momordica charantia)* fruit juice on the hepatic cytochrome P450 dependent monooxygenases and glutathione S-transferase in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bioch. Pharmacol*. 52: 1639-42.
- Román Ramos R.; Flores Sáenz J. and Alarcón Aguilar F. (1995). Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J. Ethnopharmacol.* 48: 25-32.
- Serraclara A.; Hawkins F.; Pérez C.; Domínguez E.; Campillo J.; Torres M. (1998). Hypoglycemic action of an oral fig-leaf decoction in type-I diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 39 (1): 19-22.
- Shani J. *et al*. (1974). Hypoglycaemic effect of *Trigonella foenum-graecum* and *Lupinus termis* seeds and their major alkaloids in alloxan-diabetic and normal rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap*. 210: 27-37.
- Shanmugasundaram E.; Rajeswari G.; Baskaran K., Rajesh Kumar B. *et al*. (1990) Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Ethnopharmacol*. 30: 281-94.
- Shanmugasundaram E.; Leela Gopinath K.; Rajendran V. and Shanmugasundaram K. (1990). Possible regeneration of the islets of Langerhans in streptozotocin-diabetic rats given *Gymnema sylvestre* leaf extracts. *J. Ethnopharmacol*. 30: 265-79.
- Sharma R. (1986). An evaluation of hypocholesterolemic factor of fenugreek seeds in rats. *Nutrit Rep Int.*33: 669-77.
- Sharma R. (1986). Effect of fenugreek seeds and leaves on blood glucose and serum insulin responses in human subjects. *Nutr. Reser*. 6: 1353-64.

- Sheela C.; Kumud K. and Augusti K. (1994). Antidiabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino - acids in rats *Planta Med* 61 (4): 356-7.
- Sugihara Y.; Nojima H.; Matsuda H.; Murakami T.; Yoshikawa M. and Kimura I. (2000). Antyhyperglycemic effects of gymnemic acid IV, a compound derived from *Gymnema sylvestre* leaves in streptozotocin-diabetic mice. *J. Asian Nat. Prod. Res*. 2 (4): 321-7.
- Suzuki H, Kasai T et al. (1977). Influence of oral administration of stevioside on levels of blood glucose and glycogen of intact rats. *Nippon Nogei Kaguku Kaishi.* 51: 171-173.
- Swanston Flatt S.; Day C.; Bailey C.; Flatt P. (1990). Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia*. 33 (8): 462-4.
- Tempesta M, Corley D, Junes R, Giacomozzi C, Calixto J. (1988). Phyllantimide, a new alkaloid from *Phyllanthus sellowianus. J. Nat Prod*. 51: 617-618.
- Ueda M, Weffort R. et al. (1983). Efeito do extrato aquoso da *S. rebaudiana* sobre o teste de tolerancia a glucose em rato normais adultos. *Rev. Unimar.* 5: 111-115.
- Vats V.: Grover J.; Rathi S. (2002). Evaluation of anti-hyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum-graecum, Ocimum sanctum* and *Pterocarpus marsupium* in normal and alloxanized diabetic rats. *J. Ethnopharmacol*. 79 (1): 95-100.
- Viana G, Medeiros A, Lacerda A, Leal L, Vale T, Matos F (2004). Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extracts from *Cissus sicyoides* L. *BMC Pharmacol*. 4: 9.
- Wang L.; Luo H.; Miyoshi M.; Imoto T.; Hiji Y. and Sasaki T. (1998). Inhibitory effect of gymnemic acid on intestinal absorption of oleic acid in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 76 (10-11): 1017-23.
- Welihinda J.; Arvidson G.; Gylfe E.; Hellman B. and Karlsson E. (1982). The insulin-releasing activity of the tropical plant *Momordica charantia. Acta Biol. Med. Germ*. 41 (12): 1229-1240.

OBESIDAD



Introducción

Hace alrededor de veinte años, el tildar a una persona obesa de enfermo, parecía un acto discriminatorio y cruel por parte del médico. Para morigerar el ataque a la autoestima del paciente, se banalizaba la obesidad como un simple trastorno de conducta alimentario, que podía corregirse modificando ciertos hábitos. Sin embargo, el alarmante incremento de casos de obesidad en todo el mundo, sumado a la alta incidencia de morbimortalidad que trae aparejada y la falta de respuesta terapéutica cuando se focalizaba el mal como un simple cambio de hábito, motivó un replanteo social y un nuevo enfoque epidemiológico para esta dolencia.
En un mundo que se rige por los altos contrastes sociales, no parece extraño que las dos principales causas de muerte estén asociadas con la comida y el poder económico: la *desnutrición/pobreza* y la *obesidad/riqueza*. Sin embargo, hoy no podemos hacer una divisoria tan simplista, ya que cada vez es más frecuente el número de obesos malnutridos en las clases bajas de la población.

Definición

La *obesidad* es una enfermedad crónica de origen multifactorial, que se desarrolla por la interacción de factores genéticos y ambientales, y caracteriza por el aumento de tejido graso, acompañado de aumento de peso, poniendo en riesgo la salud del individuo.

La *obesidad* ocurre cuando las calorías (energía) en forma de nutrientes que nosotros ingerimos, son mayores que el gasto necesario para mantener nuestras funciones corporales (metabolismo basal) y nuestra actividad física diaria. Es decir, se produce cuando comemos más de lo que gastamos. Este exceso de calorías son almacenadas en nuestro cuerpo como grasa en el tejido adiposo. Es importante señalar que para que se considere obesa a una persona, no basta solo con el aumento del peso corporal (fisicoculturistas, pacientes edematizados, embarazo) sino que indefectiblemente <u>tiene que coexistir aumento del tejido graso</u>. A pesar de su curso crónico, es una patología que puede curarse.

Datos Epidemiológicos

Según la Organización Mundial de Salud (OMS, la *obesidad* se ha incrementado en el ámbito mundial y constituye un problema de salud grave, aún en las mismas naciones donde existen problemas de desnutrición. En su "Informe Mundial", la OMS afirmó que 1.200 millones de personas en todo el mundo tienen problemas de sobrepeso y obesidad, que es aproximadamente el mismo número de personas que sufren de desnutrición
Las cifras estadísticas son harto elocuentes de la incidencia de esta enfermedad: el 55% de la población adulta, presenta sobrepeso y el 22% es netamente obesa. En tanto en los niños la cuestión no se modifica demasiado: casi un 25% tiene problemas de sobrepeso. En las dos últimas décadas, la obesidad tuvo un incremento del 30% en los Estados Unidos, siendo ligeramente menor en el resto de los países de América Latina (salvo México). Por ejemplo, en EE.UU. alcanza el 23,5% de la población presenta sobrepeso, mientras que el 31,4% ya tiene obesidad, lo que en conjunto indica una la prevalencia total del 54, 9%.

Si ya de por sí estas cifras son preocupantes paraNorteamérica, ha aparecido un hecho que lo es más aún: la *hiperobesidad*, la cual está afectando a cerca del 30% del grupo de personas obesas. En México, la obesidad contribuye a un número cercano a 200.000 muertes por año. El porcentaje de personas con sobrepeso en América del Sur no se aleja tanto de lo que sucede en los países del norte del continente. Uruguay presenta la mayor incidencia en Sudamérica, alcanzando el 62.5 % de la población, siguiéndole Argentina con el 57.8%, Colombia 53.0%, Chile 46.9%, Perú 31.8% y Brasil 19.0%.
El incremento de la obesidad entre las clases pobres obedece a varios factores, pero quizás el más importante (según lo observado en los campesinos y pobladores rurales que emigraron a las grandes ciudades) radica en el drástico cambio de hábitos. De una alimentación puramente agrícola (huertas familiares, aves de corral) se pasó a un sistema de comidas rápidas "Fast Foods" (que invariablemente excluyen las frutas y verduras), a lo cual se suma un mayor sedentarismo derivado de la predominante actividad laboral ciudadana (sentados frente a computadoras, oficinistas, vendedores ambulantes, choferes, quehaceres domésticos, etc).
Los obesos tienen más riesgo de sufrir: *hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias, depresión, enfermedades cardiovasculares,* y diversos tipos de *cáncer*. No sólo es un problema estético, sino que disminuye la calidad de vida, y compromete la expectativa de la misma, que merece un adecuado tratamiento.

Factores asociados

En su etiología intervienen diversos factores:

a) Genético-Hereditarios
b) Sexo
c) Psicológicos-Sociales y Culturales
d) Metabólicos
e) Farmacológicos

Factores Genético-Hereditarios: En la etiología de la obesidad, la participación de factores genéticos haquedado demostrada por diferentes estudios en animales y en seres humanos, siendo aceptado que el modo de transmisión es *poligénico* (es decir, producido por un gran número de factores genéticos) los cuales se asocian a influencias ambientales y determinan el desarrollo de la enfermedad.
Se sabe que existen influencias genéticas marcadas en familias con historial de obesidad. Cuando uno de los progenitores es obeso, la probabilidad de que el hijo sea obeso es del 40%, valor que aumenta a un 80% cuando ambos progenitores lo son, en comparación a no más del 10% cuando ambos padres tienen peso normal.
Los genes involucrados en la obesidad pueden considerarse como predisponentes, pudiendo actuar uno o varios de ellos en conjunto. Se han identificado hasta la fecha los siguientes:

Gen	Intervención
OB, DB	Codifica para elaborar la proteína LEPTINA
OB-R	Es el gen del receptor de la proteína LEPTINA
Fat	Interviene en la formación de la PROINSULINA
TUB	Se presenta en OBESIDAD y diabetes
TULP 1	Se presenta en OBESIDAD y diabetes
TULP	Se presenta en OBESIDAD y diabetes
AY	Se presenta en OBESIDAD y diabetes.

Entre las enfermedades que involucran mecanismos hereditarios se encuentra el *sindrome adiposo-genital de Frölich,* en el cual existe adiposidad, hipogonodismo y trastornos del crecimiento.
Uno de las sustancias más investigadas en los últimos tiempos son las **leptinas,** proteínas de bajo peso molecular, producidas por los adipositos y cuya concentración en sangre es proporcional a la masa de tejido graso. Ganaderos y técnicos supieron durante años que las vacas flacas no se preñan y que el estado corporal del animal está altamente correlacionado con la fertilidad. También se observó que al llegar a cierto peso o estado corporal, el consumo de alimentos tendía a disminuir.

Estas observaciones indujeron a pensar que existiría un sensor de la masa de tejido graso en el organismo, el cual recién fue descubierto en 1995. Las *leptinas* fueron halladas inicialmente en los mamíferos (ratones) y se pensó que eran exclusivas de ellos, pero en mayo del año 2000, investigadores del Departamento de Agricultura de Estados Unidos detectaron también su presencia en aves.
Durante años se conocieron ratones obesos con dos tipos de genes denominados *ob* y *db*. Estos ratones padecían de hiperfagia, continuaban comiendo en exceso luego de haber llegado a su peso "normal" y eran estériles. En estos animales el tejido graso no podía enviar señales que limitaran el consumo al llegar a su peso "normal" y, que por otra parte, indicaran al sistema reproductivo: *"hay suficientes reservas grasas, puedes actuar sin peligro."*
Las experiencias en ratones demostraron que dos líneas genéticas distintas de estos mamíferos, aunque ambas obesas, lo eran por distintas causas. En una la obesidad se debía a la no producción de *leptinas* mientras que la otra producía *leptinas* pero carecía de los receptores para que pudiera actuar, de modo que no era sensible a su concentración. Cuando se hicieron experimentos cruzando la circulación sanguínea de ambos ratones, los primeros adelgazaron mientras que los otros se mantuvieron obesos. Esto permitió explicar el poqué ciertas líneas eran genéticamente obesas.



Sexo: Un estudio epidemológico de la población Norteamericana revela que las mujeres son más propensas a padecer problemas de obesidad que los hombres. Una posible causa que las mujeres tengan mayor tendencia a padecer sobrepeso puede ser que éstas tienen mayor proporción de tejido adiposo (grasa) en su cuerpo (25%) en comparación con los hombres los cuales sólo tienen un 15% de su peso corporal total en forma de grasa.

Factores Psicológicos, Sociales y Culturales: Más allá de los factores heredados, también se transmiten hábitos alimentarios, contexto socioculturales, y estilos de vida. En la edad media y renacentista, la imagen de gordura estaba relacionada con la riqueza y la salud. No por casualidad, muchos cuadros de la época expresaban imágenes femeninas gruesas como símbolo de belleza. Sin embargo, con el tiempo la imagen corporal fue modificándose, hasta alcanzar puntos totalmente distorsionados en donde se estereotipan íconos de belleza y salud con imágenes corporales lindantes a la caquexia.
El comportamiento psicológico de una madre obesa tiene mucha influencia durante la época de alimentación del hijo. El rostro de satisfacción que expresa una madre obesa cuando observa lo "bien" que come su hijo, produce en el niño una sensación de "complicidad involuntaria", ya que el propio niño procura obtener la sonrisa de su madre comiendo aún más. En el polo opuesto, muchas madres delgadas, expresan en su rostro muecas de fastidio cuando llega la hora de amamantar a su bebé. Esa expresión es captada por la criatura, quien no encuentra un sinergismo afectivo en el acto, y rápidamente deja de alimentarse para "no ofuscar a su madre".
Incluso los hijos adoptados de padres biológicos obesos tienen más propensión a problemas de sobrepeso que la población normal, aunque los padres adoptivos no padezcan ese problema. En un estudio sobre 3.500 adultos adoptados (siendo niños), se demostró la existencia de una buena correlación entre el Indice de Masa Corporal (IMC) de los sujetos adoptados y sus padres biológicos, no encontrando correlación entre el IMC de los sujetos y sus padres adoptivos.



Las fases conductuales que incorporan imágenes alimenticias tienen su antecedente en la prueba realizada por Kafka (el mismo autor del famoso libro "Metamorfosis"). En dicha prueba, Kafka había puesto una gallina frente a un plato muy abundante de comida. Luego de unos minutos la gallina había terminado de comer, dejando muy poca comida en el plato. A continuación, Kafka trae otra gallina y la coloca a comer en un plato también repleto de comida. Mientras esta segunda gallina inicia su ingesta alimentaria, la primer gallina observa la conducta de su congénere, y a pesar de haber estado satisfecha, se aproxima al plato de comida y comienza nuevamente a comer junto a la segunda gallina.
Esta experiencia es perfectamente extrapolable a la conducta humana. Muchas veces estamos satisfechos, y sin embargo, el observar un nuevo plato de comida, podemos volver a tentarnos y continuar nuestra ingesta, con la consabida ganancia de peso. Diferentes estudios indican que el promedio de ingesta alimentaria de los obesos no es mucho mayor y que puede incluso ser menor que en los sujetos no obesos (los estudios de Bouchard y col. indican que la ingesta calórica es superior a la de los sujetos delgados en solo un 20% de los casos).

Sin embargo, estos datos deben ser tomados con precaución, debida a que los obesos tienden a subestimar su ingesta alimentaria sea consciente o inconscientemente. Comúnmente en el interrogatorio, el obeso suele expresar volúmenes de ingesta no muy altos, los cuales están asociados indefectiblemente a la etapa terminal de aumento de peso. Por lo tanto, en el interrogatorio es importante diferenciar el tipo y cantidad de comida incorporada durante la primera etapa o "fase dinámica de aumento de peso", en donde los volúmenes suelen ser mucho más importantes que en la segunda etapa o "fase de estabilización del peso" donde se empieza a tomar un poco más de conciencia del peso ganado, y lentamente se reduce la ingesta hasta un valor calórico que puede ser similar al de la ingesta de una persona no obesa.
La cuestión social también tiene ingerencia en el comportamiento del paciente obeso. El hecho de la discriminación social que afronta a diario, genera en él mecanismos de defensa que atraviezan 3 etapas:

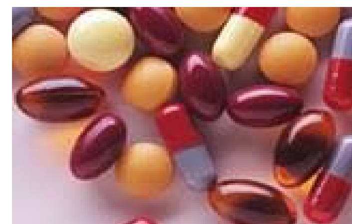
1) se autorecluye (no se expone)
2) se autocompadece
3) se entrega, aceptando su infortunio por ser gordo y rehusando a luchar por un cambio o estilo de vida.



A ello se suma que la obesidad no es reconocida como una enfermedad, y por ende, no goza de los beneficios de una cobertura social, de lo cual se desprende que un obeso "carece de derecho a internarse, recibir descuentos en los medicamentos, hacerse estudios clínicos bajo ese diagnóstico, o realizar cirugías correctivas en casos de hiperobesidad".

Factores Metabólicos: Existen determinadas enfermedades que condicionan la aparición de obesidad en el ser humano. Una de las más importantes es la **diabetes**, la cual puede afectar tanto a los niños como a los adultos. Entre los tipos de diabetes que con mayor frecuencia se asocian a la ganancia de peso, se encuentra la diabetes tipo II (no insulino-dependiente). Precisamente, este tipo de diabetes suele ser consecuencia del fracaso de un tratamiento o por la desidia de la persona en abandonarse, sin haber hecho algún mínimo control médico. En estos casos se tratará al paciente con dieta hipocalórica e hipohidrocarbonada, prevaleciendo la incorporación de fibras en sus raciones diarias.
Otra patología muy relacionada al incremento de peso es el **hipotiroidismo**. En efecto, la glándula tiroides hipofuncionante condiciona un enlentecimiento del gasto calórico o energético del organismo, con tendencia a hiperlipidemia y éstasis circulatorio (edemas). Una variante de hipotiroidismo es el *Sdre. de Hashimoto*, donde los valores de hormonas circulantes pueden estar normales (TSH, T3, T4) pero existen anticuerpos que ofician de marcadores de un trastorno inmunológico subyacente (antiuerpos antitiroglobulina, antifracción microsomal, etc) que condicionan a un mal funcionamiento glandular.
En cualquiera de los casos, se administran hormonas tiroideas de sustitución *(triiodotironina, levotiroxina)* en donde las dosis deben ajustarse al máximo ya que mínimas distorsiones posológicas pueden acarrear efectos contrarios. Recordar que la glándula tiroides es un mecanismo de relojería, donde la precisión posológica es fundamental para encauzar el metabolismo alterado.
Otras entidades que asocian trastornos metabólicos y aumento de peso son el **sindrome de Cushing**, donde es posible observar acúmulos grasos bien localizados, como por ejemplo la típica "joroba" o "giba" dorsal; la **enfermedad poliquística ovárica,** y por último el **embarazo,** el cual no se considera patología al tratarse de un mecanismo fisiológico del organismo, pero durante el cual puede haber alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, que condicionan un aumento temporal del peso, que puede perdurar aún varios meses de finalizado el parto.

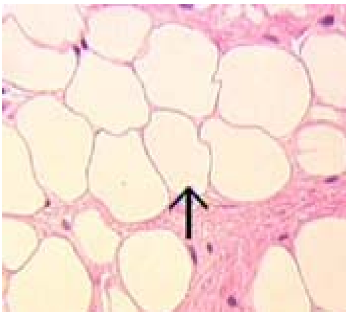
Factores Medicamentosos: Existen varios medicamentos que pueden acarrear aumento de peso. Entre ellos, el caso más frecuente es aquel relacionado con la **corticoterapia**, como puede observarse en pacientes con artritis reumatoidea. En la medida que persista la droga en plasma, la dieta y la actividad física poco pueden ayudar. Otras drogas involucradas en la ganancia de peso son las **hormonas** (estrógenos, ya sea de sustitución o anovulatorios), tratamientos **polivitamínicos** (en especial con vitamina B12 y calcio) y los **antidepresivos** (tricíclicos especialmente).



Fisiopatología – Metabolismo Graso

El adipocito es la célula de nuestro cuerpo responsable de almacenar la grasa. La grasa almacenada dentro de los adipocitos se acumula en forma de gotas lipídicas que se funden para formar una vesícula única que ocupa gran parte del espacio celular, desplazando el núcleo hacia la periferia confiriéndole un aspecto característico de " anillo de sello ". La grasa almacenada dentro de los adipocitos se obtiene de tres fuentes principales:

- La grasa de la dieta que circula en la corriente sanguínea en forma de quilomicrones.
- Los triglicéridos sintetizados en el hígado y transportados por la sangre.
- Los triglicéridos sintetizados a partir de la glucosa dentro de los mismos adipocitos.



La mayoría de los adipocitos se encuentran agrupados en unas zonas concretas de nuestro cuerpo formando lo que denominamos el ***tejido adiposo***. El tejido adiposo es el principal almacén de energía de nuestro organismo. En el momento de nacer, el cuerpo humano contiene una proporción de grasa cercana al 12% (superior a la de cualquier otro mamífero, exceptuando la ballena), la cual se duplica a los 6 meses de vida. A los 18 años el porcentaje de grasa corporal en los varones se mantiene en un 15-18%, mientras que en las mujeres la cifra alcanza al 20-25%. Después de los 18 años y hasta la edad adulta, la grasa corporal continúa en ascenso llegando a alcanzar el 30-40%. De esta manera se han ideado métodos estadísticos de medición de la grasa corporal (IMC= Indice de Masa Corporal) los cuales son útiles como indicadores de riesgo en estudios catastrales poblacionales.
El ritmo de depósito y de utilización de las grasas dentro del tejido adiposo está fuertemente determinado por la dieta y por el gasto energético, aunque algunas hormonas y el propio sistema nervioso simpático influyen notablemente en el metabolismo graso de los adipocitos. Las principales hormonas responsables del crecimiento del tejido adiposo son la ***insulina*** y las hormonas femeninas ***(17-β-estradiol).***
Las personas con obesidad presentan un exceso en el número total de células grasas. Esta incontrolada proliferación celular se debe a la existencia de clones de células precursoras con una capacidad aumentada para multiplicarse y diferenciarse. Asimismo, dichas células no sólo se multiplican con mayor rapidez sino que poseen una mayor capacidad de trabajo, incorporando más lípidos del torrente sanguíneo que las células de una persona normal y aumentando, de esta manera, la susceptibilidad para el desarrollo y perturbar de sobrepeso. Por cada 7.500 calorías que nuestro cuerpo acumule, se aumenta 1 kg. de peso, y esto conduce a un cuadro de obesidad.

Clínica de la Obesidad

Antes de proceder a pesar al paciente, deberá hacerse una exhaustiva anamnesis que permita dilucidar el origen del sobrepeso, debido a la multifactoriedad del problema. Es indispensable hacer un diagnóstico diferencial principalmente con las causas endócrino-metabólicas. La información recogida aporta elementos fundamentales para caracterizar el tipo de obesidad y orientar los principios de la terapéutica a implementar, debido a los diferentes grados de riesgo asociados. Existen guías de evaluación para el paciente obeso, las cuales fueron preparadas por distintas entidades, siendo actualmente usadas por la International Obesity Task Force (IOTF) y el National Institute of Health (INH) de los EE.UU. Las medidas del peso y de la talla son actualmente el paso inicial en la evaluación clínica de la obesidad. La forma práctica de evaluar el grado de sobrepeso y obesidad es el Indice de Masa Corporal (IMC). Este índice es el resultado de dividir el peso sobre la talla al cuadrado (peso ÷ $taIIa^2$), pudiéndose clasificar de la siguiente manera:

CLASIFICACIÓN DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN ADULTOS POR EL IMC*

BAJO PESO	<18.5	Baja (aunque hay riesgo de otros problemas - ej: cáncer).
NORMAL	18.5 - 24.9	Promedio
SOBREPESO	25 - 29-9	Levemente aumentado
OBESIDAD	>30	
CLASE I	30 - 34.9	Moderado
CLASE II	35 - 39.9	Severo
CLASE III	> 40	Muy severo

* Adaptado de OMS, Clinical Guidelines on the Identification and Obesity in Adults (June 1998)

Es importante no solo evaluar el grado de sobrepeso y obesidad, sino también la localización de la grasa. Las complicaciones metabólicas del exceso de grasa ocurren fundamentalmente cuando la grasa se localiza en la cintura y especialmente cuando la grasa es intraabominal. Estas complicaciones pueden ser muy bien evaluadas por métodos como la *Tomografía Axial Computarizada* y la *Resonancia Magnética Nuclear*, pero son métodos aún muy caros y solamente usados en investigación. El Indice Cintura Cadera, la Circunferencia de la Cintura y el Diámetro Sagital resultan buenos recursos para medir el grado y tipo de obesidad.

Índice Cintura/Cadera (ICC): Fue el primero en usarse para determinar la asociación entre distribución del tejido adiposo y enfermedad cardiovascular. La cintura se mide con una cinta metálica colocada en el plano horizontal, a partir de la mitad de distancia que existe entre el reborde costal inferior y la cresta iliaca, en tanto la cadera se mide en el plano horizontal a nivel de la máxima circunferencia pasando por la parte más saliente de los glúteos. Varios trabajos demostraron que el ICC es un predictor independiente de trastornos metabólicos, como insulinorresistencia, hipertensión arterial, hiperlipidemia y aterosclerosis. El índice cintura/cadera permite clasificar a la obesidad en *androide* (predomina en el varón y en la mujer posmenopáusica), y en *ginoide* (predomina en la mujer fértil).
La obesidad androide generalmente presenta mayor riesgo de complicaciones metabólicas, como consecuencia del hiperinsulinismo y de la insulinoresistencia que generalmente acompañan a la obesidad androide. Cuando este índice es mayor de 0,95 en el varón y mayor de 0,85 en la mujer, hablamos de obesidad androide. Por debajo de estos valores estamos en presencia de obesidad de distribución periférica, o "ginoide" o " tipo pera".

Circunferencia de la Cintura: Es quizás el indicador más confiable para evaluar variaciones de la grasa abdominal, presentando menor margen de error que el método anterior. Los valores sugeridos por el INH de USA y OMS son los siguientes:

	NORMAL	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO
HOMBRES	< 94 cm	94 cm -102 cm	> 102cm
MUJERES	< 80 cm	80 cm - 88 cm	> 88 cm

Diámetro Sagital: Es sabido que las mayores complicaciones de la obesidad están asociadas principalmente al aumento de la grasa visceral. Precisamente este método mide el máximo diámetro del abdomen en el plano sagital, Erigiéndose en el método antropométrico más sensible para evaluar la cantidad de tejido graso visceral, aunque como es lógico, pueda tener un margen de error. Un diámetro sagital > a 23 en varones y > 26 en mujeres son el punto de corte a partir del cual se considera aumentada la grasa visceral. A igual cantidad de grasa, el riesgo para la salud es diferente si se acumula en la mitad superior del cuerpo, si se localiza profundamente en el abdomen o si predomina en la mitad inferior.

Tratamiento

El tratamiento de la obesidad, al responder a una multifactoriedad de causas, deberá efectuarse ateniéndose precisamente a cada una de los elementos etiológicos que la determinan. De una manera esquemática puede direccionarse hacia los siguientes objetivos:

Actividad Física
Dieta - Fibras
Tratamiento con Fármacos Sintéticos
Tratamiento con Drogas Vegetales

Actividad Física: El sedentarismo como estilo de vida, contribuye notoriamente a la ganancia de peso o, en su defecto, a no mejorar el descenso de peso durante una dieta hipocalórica. Si bien la **gimnasia** por sí sola no contribuye a generar un descenso de peso marcado, a su favor podemos decir que contribuye notablemente a generar condiciones metabólicas favorables (en especial sobre el metabolismo hidrocarbonado), tonifica la masa muscular (eliminando la flaccidez), mejoran la circulación, dinamiza el funcionamiento orgánico general y estabiliza al sujeto para que no vuelva a ganar peso tan fácilmente. Por lo tanto la gimnasia va a formar parte del cambio de estilo de vida que se le pide como "sacrificio" al sujeto durante la etapa de adelgazamiento y durante la fase siguiente de mantención.

Dieta: Existen y existieron gran cantidad de dietas a lo largo de la historia, algunas más y otras menos exitosas. Los medios gráficos y televisivos (muy adictos a dictaminar qué se debe comer y que no) han hecho pulular un gran número de dietas, muchas de las cuales resultaron peligrosas para la salud. Diferentes dietas, tales como la del astronauta, la de la luna, la de la Clínica Mayo, cetónica, disociada, etc, etc, no contienen un correlato científico que las sustente.



En 1991 el National Institute of Health de USA concluyó que las dietas, ejercicios programados, fármacos supresores del apetito y las modificaciones de la conducta no eran terapias efectivas en el tratamiento de la obesidad mórbida. Ello nos habla de la complejidad del problema, que lejos de desechar cualquiera de estos métodos, intenta optimizarlos y ajustarlos a cada caso en particular. Por lo tanto, no puede haber dietas iguales para todos los obesos, sino dietas programadas para caso en particular, permitiendo incorporar (racionalmente) algunos de los alimentos que al obeso le guste o apasione. De esta forma se trasforma la *transgresión* en *tratamiento*.

Una dieta debe privilegiar dos cosas fundamentales: contener los requerimientos mínimos pero indispensables de hidratos, proteínas y grasas, por un lado; y disponer una limitada cantidad de calorías, pero que alcancen a cubrir las necesidades metabólicas diarias del organismo. El 60-70% del gasto energético diario está relacionado con el costo del mantenimiento de las actividades basales corporales (en reposo). Un 10% está vinculado al gasto producido por ingesta de alimento, exposición al frío, stress, y ciertas influencias hormonales. Finalmente, un 20-30% se relaciona con el gasto por actividad física (ya sea el voluntario, como ejemplo ir a un gimnasio, o el involuntario, representado por los movimientos musculares al caminar, respirar, moverse, etc).

Se sabe que una dieta de 1.200 calorías diarias, produce una pérdida de 150-200 g/día, que en una semana se transforman en 1,2-1,4 kg, y en un mes en aproximadamente 4,8-5,6 kg de pérdida de peso. De mantenerse este ritmo, en 3 meses se supone la pérdida de peso podría alcanzar cifras de 14,4-16,8 kg. Sin embargo, las estadísticas confirman que en promedio, aún siguiendo una dieta estricta, el organismo pierde en ese lapso unos 6-8 kg. ¿Y el resto?. Evidentemente, ni la nutrición ni la medicina son ciencias matemáticas. Los mecanismos emocionales y el sedentarismo vinculante en muchísimos regímenes, condiciones pérdidas de peso escasas en relación a la pauta dietaria incorporada. Asimismo, el propio organismo suele condicionar y poner límite (como mecanismo de defensa) a la pérdida de peso corporal. No obstante estos vaivenes, la dieta hipocalórica forma parte importante del tratamiento médico del paciente obeso.

Importancia de las Fibras: Las fibras en realidad forman parte de la dieta del paciente obeso, pero dada sus características particulares, se ha preferido incorporarla como ítem separado. Definimos ***fibra dietaria*** al material de la pared de la célula vegetal compuesta por diversos componentes que resisten la digestión de las enzimas y demás secreciones digestivas de los mamíferos. Durante mucho tiempo se dio prevalencia al papel laxante que tienen este tipo de sustancias; sin embargo, las últimas investigaciones dan cuenta del rol preventivo que cumplen en la génesis de determinadas enfermedades crónicas, muchas de ellas de gravísimo pronóstico.

Entre las enfermedades que se prevendrían o beneficiarían con un aporte adecuado de fibras vegetales figuran la *obesidad*, el *estreñimiento*, la *diabetes,* las *hiperlipemias*, las *enfermedades cardiovasculares*, la *enfermedad diverticular*, las *enfermedades cutáneas* y el *cáncer de colon.* La relación con ellas se ha comprobado que es directa y no sólo de tipo epidemiológica, como lo demuestran estudios comparativos entre poblaciones occidentales (bajas en fibras) y orientales (ricas en fibras). Entre los principales componentes de la fibra tenemos:

Componentes Insolubles (también conocidos como *Fibra Insoluble):*

Lignina: Se trata de un polímero aromático de los alcoholes aromáticos y que en las plantas representa la parte leñosa que les confiere la estructura y el sostén. Se encuentra preferentemente en el salvado, verduras, frutillas, berenjena, pera, rábano, etc.

Celulosa: Se trata de un polímero de la glucosa presente en la pared de todas las células vegetales, siendo abundante especialmente en granos (salvado de trigo y harina entera de trigo), verduras (coliflor, habas, brócoli, repollito de Bruselas, cáscara de pepino, pimientos, zanahorias) y frutas (manzanas).

Hemicelulosa: Es un polímero ramificado de azúcares de pentosa, hexosa y ácidos urónicos, configurando la matriz en la cual se enredan las fibras de celulosa. Suele encontrarse en el salvado, cereales, granos enteros, mostaza, repollitos de Bruselas, remolacha.

Componentes Solubles (también conocidos como *Fibra Soluble):*

Pectinas : Son polisacáridos no estructurales solubles en agua. El principal azúcar en el esqueleto de las pectinas es el *ácido galacturónico*, pudiendo encontrarlas en calabazas, manzanas, frutas cítricas, coliflor, frijoles verdes, zanahorias, frutillas y papas.

Gomas: Se trata de polisacáridos menores que forman parte de la mayoría de los alimentos. Las gomas abundan especialmente en los porotos y la avena. La conocida *goma guar* es extraída del endospermo de una leguminosa oriunda de India y Pakistán: *Cyanopsis tetragonolobus.*

Mucílagos: Se trata de polisacáridos mixtos de cadena larga, que la planta emplea para su crecimiento y reproducción, localizándose principalmente en las especies marinas. Uno de ellos es el *glucomanán* proveniente de la especie *Amorphophallus konjac,* siendo la viscosidad de su gel superior a la de otras fibras *(metil-celulosa, guar, pectina)* y por ello muy indicado como saciante en tratamientos coadyuvantes de obesidad.
Medicinalmente también se emplea en la actualidad el proveniente de la cáscara de la semilla de una especie no marina conocido como *psyllum (Plantago psyllum* o *Plantago ovata).* El contenido de mucílagos en esta especie es del 10-30%.

La *fibra insoluble* juega un papel importante en el organismo al aumentar la masa fecal y en disminuir el tiempo de tránsito intestinal. En cambio la *fibra soluble* cumple un papel esencial sobre el metabolismo de lípidos y glucosa, ayudando en el primer caso a disminuir los niveles sanguíneos altos y en el segundo coadyuvando en la absorción intestinal. En el caso de los mucílagos hidrofílicos del *psyllum,* también contribuirían como formadores de volumen.
La *lignina,* por ejemplo, no sufre modificaciones tras su ingreso; en cambio, la *celulosa* se metaboliza en un 40-60%; la *hemicelulosa* en un 60-80%; los *mucílagos* y *gomas* en un 40-60% y las *pectinas* en un 90-100%. Esta metabolización da lugar a distintos gases responsables en ocasiones de algunas molestias o flatulencias que pueden acompañar a una dieta rica en fibras solubles especialmente.
Es lógico presuponer que no todos los alimentos citados contienen las mismas cantidades de fibras solubles o insolubles, como así tampoco cumplen las mismas funciones. Por ejemplo, un gramo de *pectina*, un gramo de *goma guar* y un gramo de celulosa si bien responden a la definición de fibra dietaria, no son equivalentes en términos de sus efectos fisiológicos. Por tal motivo existen métodos de análisis gravimétricos y métodos de análisis de los componentes que permiten una mejor identificación en la composición de la fibra.



La capacidad de una fibra para retener agua permite aumentar el peso de las heces en su tránsito intestinal. Ya en el colon algunos tipos de fibra son fermentados por acción bacteriana, produciendo ácidos grasos de cadena corta, gases y agua. Esta fermentación favorece la flora bacteriana colónica, da mayor peso a la deposición y acelera el tránsito en este sector. En realidad la fibra dietética tiende a normalizar el tiempo de recorrido intestinal, ya que en individuos constipados si bien presenta efectos laxantes, en individuos con diarrea también puede normalizar la defecación.
Otros casos particularmente interesantes corresponden a la llamada *enfermedad diverticular* (con una incidencia de casi 1/3 de la población adulta en los Estados Unidos) y al *cáncer de colon,* en los cuales existen evidencias significativas entre la génesis de las mismas y una disminución en el aporte de fibras en la dieta habitual.
Entre las teorías que se barajan para determinar la aparición de cáncer de intestino se menciona una conversión por parte de la flora bacteriana de los ácidos biliares en carcinógenos. Al aumentar la masa fecal, la fibra contribuiría a diluir los potenciales carcinógenos y eliminarlos más rápidamente del organismo.
Respecto a los lípidos elevados, la fibra soluble *(pectina, mucílagos* y *goma-guar)* reducen los niveles de colesterol en mucha mayor medida que las fibras insolubles. Si bien el mecanismo de acción no está del todo dilucidado, es patente que tanto las *pectinas* como la *goma guar* presentan la propiedad de fijar los ácidos biliares y aumentar su excreción, evitando así su reabsorción. En tanto los mucílagos (por ejemplo los del *Plantago psyllum)* provocan una interferencia en el mecanismo de reabsorción intestinal de colesterol. Ello es de capital importancia cuando se desea reducir la incidencia de riesgo coronario unido al alto consumo de grasas saturadas.
En la actualidad se recomienda como una buena medida profiláctica y saludable para el organismo el consumo de 20-35 g diarios de fibra. De acuerdo con las recomendaciones de la FDA norteamericana, el contenido porcentual de fibras debe ser del 30% para las solubles y del 70% para las insolubles.

A la fibra la vamos a encontrar en diversas cantidades y combinaciones en las hojas, tallos, flores, tubérculos, raíces y semillas de las plantas. Generalmente se encuentra en la cubierta externa (como ocurre con la cáscara del *psyllum),* lo cual hace que se pierdan en mayor medida cuando se "pelan". Para preservar el contenido en fibra se pueden comer crudos o cocer al vapor.
El tostarla, dorarla u hornearla puede incrementar el contenido de lignina. Los alimentos integrales conservan mejor la fibra que aquellos que sufren procesos de refinamiento. Sin embargo, la dieta occidental rica en especialidades "rápidas" o comida "chatarra" hace que el consumo de fibra esté por debajo de los niveles recomendados por la FDA, lo cual hace recomendable en muchos casos el aporte de suplementos nutricionales en base a fibra vegetal, especialmente desde los seis años de edad.

TRATAMIENTO FITOTERÁPICO

Antes de describir las diferentes especies vegetales que pueden resultar útiles en el abordaje de la obesidad, conviene hacer una breve mención de los tratamientos con fármacos de síntesis, a efectos de establecer comparaciones en los mecanismos de acción y en la seguridad, eficacia y calidad de los mismos. El tratamiento farmacológico de la obesidad es uno de los aspectos más controvertidos y criticados en el abordaje del paciente obeso. Desde hace más de 50 años, pulularon en el mercado las *anfetaminas*, un grupo de drogas con núcleo etil-dietil-amina que producen efectos euforizantes, con reducción en la sensación de hambre, pero que a través de su mecanismo de acción central sobre diferentes neurotrasmisores, generaban efectos adversos muy marcados: *taquicardia, palpitacioines, hipertensión arterial, nerviosismo, angustia, insomnio y depresión.* Otros trastornos de tipo colinérgico se asocian comúnmente: *constipación, visión borrosa, temblor fino, sequedad de mucosas* (en especial boca seca) y s*ensación de frialdad o escalofríos* pasajeros.
Las anfetaminas *(fenilpropanolamina, mazindol, fenfluramina, dietilpropión*, etc) suelen reducir eficazmente la sensación de apetito, pero en el largo plazo, el efecto se va perdiendo (el llamado "acostumbramiento" tan común en este tipo de drogas), por lo que se requieren dosis mayores para lograr el mismo cometido, lo cual acarrea el peligro de efectos adversos muy marcados y la habituación o adicción como secuela futura (como con las drogas recreativas). Dese hace unos años la *fenilpropanolamina* ha sido retirada del mercado farmacéutico, debido a la constatación de varios casos de hemorragia cerebral.
Por ota parte, el añadir diuréticos (peligro de deshidratación, hipotensión arterial, hipokalemia y paro cardíaco), sedantes (pérdida de reflejos que entorpece las labores cotidianas), laxantes (dolores cólicos, habituación, hipotensión arterial) y extractos tiroideos (desequilibrios metabólicos graves), no originan otra cosa que mayores complicaciones en el largo plazo. Un nuevo grupo de drogas sintéticas con estructura de aminas terciarias ha salido al mercado, destacando entre ellas la *sibutramina,* la cual actúa como inhibidor de la recaptación de noradrenalina, serotonina y, en menor grado, de dopamina. Si bien en tomas cortas puede resultar efectiva, el largoplacismo de uso se ha vinculado a trastornos cardiovasculares, e incluso muerte por paro cardíaco.
Entre los productos químicos no anfetamínicos, figuran el *orlistat* y el *chitosán*, que actúan por mecanismo de bloqueo de la absorción de grasas a nivel intestinal. Este bloqueo, especialmente en el caso del *orlistat*, genera diarreas grasas explosivas (esteatorreas), en especial cuando el paciente ha transgredido la dieta y ha aincorporado algún elemento graso en su ración diaria. Además, son productos muy caros y no atacan el verdadero foco del problema.



No obstante, en casos de hiperobesidad, no se puede dejar al paciente librado al azar con dieta y actividad física solamente. El hiperobeso o el obeso severo, seguramente ha atravesado ambas instancias y una nuevo dictamen físico-dietético seguramente acarreará el fracaso en un breve plazo. Los trabajos científicos avalan el concepto de que las drogas químicas pueden prescribirse cuando el IMC es > de 27 y el paciente presenta comorbilidades tales como diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial etc. Se considera en estos casos que la farmacoterapia química puede resultar útil durante las primeras semanas de tratamiento, a efectos de generar en el paciente un shock de entusiasmo al ver los primeros resultados (recordar el carácter emocional que conlleva este problema). Sin embargo, se corre el riesgo que el paciente solicite continuar con estas drogas (lo cual genera riesgos a futuro), hecho que deberá el médico tratante considerar a la hora de prescribir estos tratamientos.

El tratamiento con drogas vegetales ha dado un giro importante en el abordaje medicamentoso de la obesidad, a partir del conocimiento de los mecanismos de acción de sus principios activos. Se pueden dividir en:

- Drogas vegetales termogénicas.
- Sacietógenas
- Aceleradoras del Metabolismo Lipídico

Drogas Vegetales Termogénicas

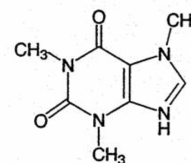
Una de las actuales estrategias farmacológicas para combatir la obesidad es a través de la incorporación de drogas vegetales que puedan incrementar el gasto energético (drogas termogénicas). Al ingerirse un alimento, coexiste un aumento del índice metabólico que permite un incremento del gasto energético del 10-15% del valor total de la energía contenida en el alimento ingerido. Los datos actuales sugieren la existencia de una alteración de la respuesta térmica a las comidas en la obesidad. Al parecer, la respuesta termogénica de la comida se vincularía con un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, la cual estaría disminuida en las personas obesas.
Una forma de medir o evaluar el grado de respuesta de estas drogas es a través de la monitorización de la actividad cardíaca, la tensión arterial, el coeficiente respiratorio y el control con medidores calorimétricos corporales. Entre las drogas termogénicas más estudiadas figuran las *metilxantinas* (cafeína, teofilina, teobromina), *efedrina*, *flavonoides, saponinas* y *compuestos polifenólicos.*

Yerba Mate *(Ilex paraguariensis* St. Hill.)

La yerba mate es un arbusto de origen Sudamericano (Paraguay, Argentina y Brasil) que puede alcanzar hasta 20 metros de altura. Sus hojas desecadas, ligeramente tostadas y desmenuzadas (a veces mezcladas con fragmentos de ramas jóvenes y pedúnculos florales) son utilizadas para elaborar una bebida en forma de infusión muy popular en los países de la cuenca del Río de la Plata: Argentina, Uruguay, Paraguay y sur del Brasil. Empleada desde épocas precolombinas por las distintas etnias que poblaban la región, recién en el siglo XVI los conquistadores españoles descubrieron la utilidad medicinal de la yerba mate (en especial como energizante y defatigante) siendo cultivada por los misioneros jesuitas en la segunda mitad del siglo XVII.



En 1836 Trommdorf descubre una sustancia de naturaleza alcaloide en las hojas de la yerba mate la cual fue confirmada en 1843 por Stenhouse, quien demostró que dicha sustancia era análoga a la del té *(Camellia sinensis).* Se trataba de la **cafeína**, metilxantina presente también en otras especies: *Paullinia cupana* o *P. sorbilis* (guaraná), *Theobroma cacao* (cacao), *Coffea arabica* (café) y *Cola acuminata* (nuez cola). La concentración de cafeína en hojas jóvenes de yerba mate puede alcanzar hasta 2,2 % y en las adultas (2 años de edad) alrededor de 0,5%. En las ramas (conocidas como "palo") puede llegar también al 0,5%.
Un descenso en la concentración de *cafeína* en productos terminados puede deberse al incremento en la incorporación de ramas en las mezclas (no debe sobrepasar el 30%) o a largos períodos de desecado durante el procesamiento. Se ha revelado además la presencia de trazas de xantinas dimetiladas tales como *teobromina* y *teofilina* en material perteneciente a plantas frescas. Otros compuestos importantes son los compuestos fenólicos derivados del ácido cafeico (ácido clorogénico, ácido neoclorogénico y ácido criptoclorogénico), flavonoides (rutina, quercetina, isoquercetrina, kaempferol), antocianinas, saponinas triterpénicas, nitril-glicósidos (menisdaurina) y minerales (Fe, Ca, Mg, K)



Conocida la actividad de la **cafeína** como agente estimulante del SNC, defatigante, diurético y antioxidante, hoy día comienza a tomar relevancia su rol en el incremento del metabolismo basal. Los primeros estudios realizados a principios de la década del 80' revelaron que la administración de 4-8 mg/k de cafeína a sujetos normales u obesos demostraban elevar la concentración de ácidos grasos libres en plasma y aumentar el metabolismo basal. Posteriores estudios revelaron que efectivamente la *cafeína* estaría involucrada en un incremento en la energía corporal y en la lipólisis.
En ese sentido se pudo descifrar el rol que juegan los compuestos polifenólicos de *Ilex paraguariensis* en el Sistema Nervioso Simpático y especialmente sobre su neurotrasmisor *norepinefrina* en el control de la termogénesis y la oxidación de grasas, al inhibir *in vitro* la enzima de degradación de *norepinefrina* (COMT: catecol-oxi-metil- transferasa).

A ello habría que agregar la actividad inhibitoria de la *cafeína* sobre la *fosfodiesterasa*, prolongando así la vida media del cAMP en la célula e incrementando la presencia de *norepinefrina.*Asimismo, el resto de los compuestos presentes en la yerba mate tendrían diferentes acciones. Por ejemplo las saponinas han sido señaladas como probables agentes antiobesidad, de acuerdo a los observado con saponinas similares presentes en el té verde *(Camelia sinensis),* aunque su mecanismo de acción no ha sido precisado.
En cuanto a la absorción de grasas en intestino delgado, se comprobó que las saponinas presentes en la *yerba mate* tienen la capacidad de formar complejos micelares con las sales biliares y colesterol en tracto gastrointestinal, dificultando así su absorción. Los primeros estudios realizados a principios de la década del '80 revelaron que la administración de 4-8 mg/k de *cafeína* a sujetos normales y obesos producía un incremento en la concentración de ácidos grasos libres en plasma con aumento del metabolismo basal.
En tanto los *flavonoides* y *compuestos fenólicos* demostraron ejercer una actividad antioxidante al inhibir *in vitro* la peroxidación lipídica en el sistema microsomal hepático de ratas. En un estudio doble-ciego *versus* placebo realizado sobre 40 mujeres y 57 hombres no obesos, la administración de un extracto liofilizado de *yerba mate* en agua caliente (21,4%) totalizando 1,5 g de extracto seco, junto a una dieta rica en carbohidratos, demostró al cabo de tres horas un efecto termogénico significativo medible a través de parámetros pre-establecidos (ritmo cardíaco, cociente respiratorio y presión arterial).
Por ejemplo, el ritmo cardíaco tuvo un discreto descenso, en comparación con drogas sintéticas termogénicas como la *efedrina* que lo aumentan. El cociente respiratorio mostró un descenso significativo, lo cual es índice de un incremento en la proporción de oxidación lipídica (no observado ello en otra especie con cafeína como *Paullinia cupana = guaraná*). Finalmente la presión arterial tanto sistólica como diastólica no observaron cambios. El resultado, comparado frente a placebo y a 12 productos herbales comercializados en el mercado europeo con supuestas propiedades adelgazantes, determinó que únicamente el extracto de *Ilex paraguariensis* tendría un potencial de actividad antiobesidad.
En la actualidad se han popularizado algunos productos adelgazantes que combinan varias hierbas, entre ellas la *yerba mate*, aunque pocos son los estudios clínicos llevados a cabo con las mismas. En ese sentido, se ensayó en un estudio (doble ciego, controlado con placebo, efectuado en 47 pacientes obesos a lo largo de 45 días), una formulación en forma de cápsulas orales (3 diarias, antes de las comidas principales) que combina hojas de *yerba mate*, semillas de *Paullinia cupana* (*guaraná*) y hojas de *Turnera diffusa* var. *aphrodisiaca (damiana).* Dicha fórmula demostró disminuir el peso de manera significativa respecto al grupo placebo (5-5,5 kg en promedio en 45 días), observado a través de una disminución en la velocidad de vaciado gástrico (medido por técnicas de ultrasonido), lo cual genera una sensación de plenitud estomacal, controlando de este modo el apetito.

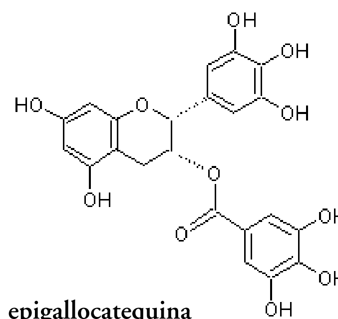
Té Verde *(Camellia sinensis* Kunt.).



El *té* es originario del sudeste asiático, China e India, siendo muy cultivado en países con clima cálido y húmedo. En América del Sur es cultivado en el sur del Brasil y región mesopotámica argentina (Misiones y Corrientes). Comercialmente existen a partir de la misma planta, tres tipos de té: el ***té verde*** (estabilizado por calor seco o mediante vapor, liado, secado rápidamente y torrefacto en mayor o menor grado), el ***té negro*** (marchitado durante un día, liado, fermentado en atmósfera húmeda y secado a continuación con aire caliente) y el ***té oolong*** (expuesto tan sólo a una fermentación parcial).
En el abordaje de la obesidad, el más empleado es el *té verde*, cuyas hojas (droga vegetal) contienen: xantinas *(cafeína, teofilina y teobromina)*, taninos gálicos y catéquicos, flavonoides (heterósidos de kempferol, quercetina, miricetina, apigenina y luteolina), ácidos fenólicos derivados del ácido cinámico y ácidos orgánicos.
Estudios llevados a cabo en intestino aislado de cobayo evidenciaron que los polifenoles, catequinas y derivados forman complejos con las enzimas digestivas (principalmente lipasas), disminuyendo la absorción de lípidos (al alterar la emulsificación de las grasas) y azúcares. Asimismo forman complejos con la enzima *oximetil-transferasa* responsable de la destrucción de la *adrenalina*.
De esta manera, la mayor cantidad de *adrenalina* circulante favorece la lipólisis en adipocitos. Esto pudo comprobarse también en ensayos *in vivo* en ratas a partir de la fracción saponínica aislada del té verde. A efectos de poder comprobar si el efecto termogénico observado en unas pocas horas podría mantenerse a lo largo de 24 horas, se realizó un estudio sobre 10 adultos sanos divididos en tres grupos.

Al primer grupo se le administró, después de cada comida principal, un extracto de *té verde* conteniendo *cafeína* (50 mg) más *polifenoles (epigallocatequina* 90 mg); al segundo grupo sólo *cafeína* (50 mg) y al tercero *placebo*. Finalizada la prueba se pudo constatar que el grupo *cafeína + polifenoles* obtuvo un gasto energético mayor al resto de los grupos y un cociente respiratorio menor, sin cambios en la eliminación urinaria de nitrógeno. Asimismo este mismo grupo fue el único que evidenció una eliminación de *norepinefrina* urinaria frente a los otros dos grupos. En las conclusiones se infiere que evidentemente la cafeína sola no basta para obtener los efectos termogénicos buscados, sino que sería a través de su combinación con compuestos polifenólicos, promoviendo a la vez una activación del sistema simpático involucrado en dicha acción.

Otro estudio llevado a cabo en ratas reportó el efecto adelgazante de la combinación de *cafeína* y sustancias polifenólicas del *té verde*, cuando les fue suministrado en forma de polvo durante la dieta diaria en una proporción del 5%, respecto a un grupo control con placebo. Si se extrapolan esos resultados en humanos, para obtener el mismo beneficio adelgazante debería consumirse 25 g diarios de la hierba, equivalentes a 800 mg de *cafeína*, lo que se corresponde con unos 10 pocillos de café expreso diarios. Pruebas similares ya habían sido ensayadas años atrás con combinaciones de *efedrina* y *cafeína* en pacientes obesos, pero el agregado de *efedrina* y sus efectos simpaticomiméticos en estos casos no la hacen adecuada para tratamientos a largo plazo.



epigallocatequina

Finalmente, cabe consignar que el *galato de epigalocatequina* presente en el *té verde* y el *té oolong*, junto al *galato de epicatequina*, *teaflavinas* y *taninos* del *té negro*, demostraron incrementar la actividad insulínica, lo cual pudo ser constatado en modelos animales como en células grasas de epidídimo. La adición de *limón* no afectaría esta actividad, en cambio la adición de *leche* (5 g ó 50 g/taza) la afecta en un 30 y 90%, respectivamente.

Efedra *(Ephedra sinica* Stap.)

Ephedra sinica es originaria de las regiones temperadas secas del Himalaya alpino, Mongolia y de China, creciendo silvestre en alturas comprendidas entre 2.250 y 4.500 metros. Se les asigna también con el nombre de *efedra* a otras especies de *Ephedra sp.* que contienen *efedrina*. En China, se le conoce con el nombre de ma huang. La droga vegetal está constituida por la sumidad aérea y los tallos, los cuales son ricos en el alcaloide *efedrina*.



La actividad de la *efedrina* y los demás alcaloides relacionados es de tipo simpaticomimética (y   -adrenérgica) con una marcada acción estimulante de los centros nerviosos respiratorios a nivel bulbar. Su potencia es menos marcada que la correspondiente a las *anfetaminas* o a la *epinefrina* y su actividad central se debe en parte a su acción sobre las neuronas post-ganglionares, produciendo la liberación de *noradrenalina* por las vesículas de almacenamiento de las terminales nerviosas. Respecto a su utilidad como reductor de peso se han realizado estudios clínicos en los cuales la *efedrina* demostró un incremento metabólico y termogénico del orden del 10% por estimulación en la síntesis de *noradrenalina* en SNC. La adición de *cafeína* demostró incrementar dichos efectos.

Al respecto, un estudio randomizado a doble ciego controlado con placebo, que abarcó 167 pacientes obesos a lo largo de seis meses de tratamiento, demostró la eficacia y seguridad de una combinación de 90 mg/día *efedrina* y 192 mg/día de *cafeína* (obtenidas de *Ephedra sinensis* y *Kola nitida*, respectivamente).

Comparado con el placebo, la combinación herbal produjo un descenso de peso significativo (-5.3 +/- 5.0 vs. -2.6 +/- 3.2 kg; $p < 0.001$), de las grasas totales, del LDL-colesterol e incremento del HDL-colesterol. Los cambios en la presión arterial fueron muy poco importantes (+3 a -5 mmHg; $p < 0.5$) al igual que la aparición de arritmias ($p > 0.05$).

Las reacciones observadas son por lo general imputables a los efectos de la *efedrina* sobre el SNC, en especial *ansiedad, temblores, insomnio y dependencia* (cuando se administra en forma muy continuada). Trastornos neurológicos por *hipertensión arterial* y excepcionalmente *psicosis tóxica* también fueron señalados. La observación de taquicardia e incluso miocarditis, no es infrecuente, por lo general durante tratamientos prolongados o dosis superiores a las recomendadas.

A partir de la muerte en Estados Unidos de un estudiante de 20 años de edad quien consumió altas dosis de un producto denominado Herbal Extacy , en cuya composición figuraba como ingrediente la *efedra,* se empezaron a

tomar recaudos con la comercialización libre de estos productos. Hasta el año '98 ya se habían contabilizado en Estados Unidos 17 decesos relacionados con el consumo de suplementos dietarios en base a *efedra,* entre ellos productos relacionados con la marca Ultimate X-phoria®. Ello motivó a la formación de un comité de discusión por parte de la FDA sobre las dosis autorizadas de esta especie, la conformación de los prospectos y su revisión como suplemento dietario. La propia FDA realizó una casuística nacional de toma de productos conteniendo *efedrina* entre 1997-1999, denunciando un 47% de efectos adversos a nivel cardiovascular y un 18% de trastornos de índole neurológico.



En el trascurso de ese tiempo se registraron 10 decesos y 13 casos de personas con daños irreversibles.La American Herbal Products Association (EE.UU) recomienda limitar el consumo diario de alcaloides vinculados a la *efedrina* hasta 120 mg/día repartidos en 4 tomas iguales. La dosis máxima propuesta recientemente en Estados Unidos por la FDA y GAO (General Accounting Office) para los alcaloides relacionados con la *efedrina* es de 24 mg diarios (hasta 8 mg por cápsula). Los productos OTC adelgazantes solían tener dosis muy superiores.

Drogas Vegetales Sacietógenas

Se trata de plantas que, debido a su riqueza en polisacáridos hidrófilos, producen una sensación de lleno en estómago tras su ingesta junto a una buena cantidad de líquido. En rigor de verdad, todas las plantas mucilaginosas tendrían estas propiedades, no obstante, solo un pequeño grupo de ellas se emplea en el abordaje de la obesidad. La estructura química de estos compuestos polisacarídicos, con la presencia de gran cantidad de grupos hidroxílicos, les permite adsorber gran cantidad de agua (hasta 100 veces su peso seco) a través de la formación de enlaces o puentes de hidrógeno.

De tal forma, al ser ingeridos con una abundante cantidad de agua, son capaces de formar un gel voluminoso muy viscoso y no adherente, que da lugar a una sensación de saciedad. Por esta razón, es aconsejable administrar los extractos de estas plantas al menos media hora antes de las comidas, ingiriéndolas acompañadas de un volumen importante de líquidos. Se recomienda tomarlas con un vaso entero de agua, y asegurar el aporte de unos dos litros diarios. Se contraindican en casos de estenosis esofágica por este mecanismo de acción. Además del efecto saciante, el aumento del volumen del bolo fecal ocasiona un efecto laxante mecánico, lo que resulta útil en pacientes con estreñimiento asociado a su obesidad.

Fucus *(Fucus vesiculosus* L.).

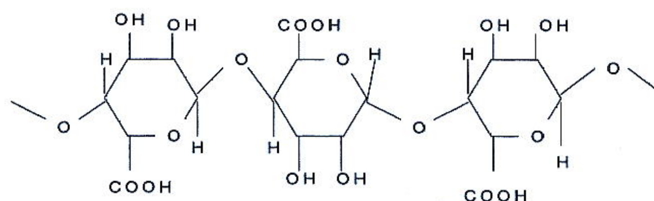


Se trata de un alga marina que crece extensamente, de manera silvestre, en aguas poco profundas de las costas rocosas atlánticas nororientales, principalmente en el Canal de la Mancha, Mar Báltico, Mar del Norte, Bretaña, así como en las costas de la Península Ibérica (desde el país Vasco hasta Andalucía) y también en las costas del este de los Estados Unidos. En algunas zonas del Océano Atlántico cubren grandes superficies, siendo conocidas esas áreas como *mar de los sargazos.*

La parte utilizada son las ramas laterales del talo o la planta entera desecada. Se recogen en verano y otoño, época de mayor riqueza de nutrientes. Las algas varadas no son aptas para uso medicinal debido a su escaso contenido en *yodo.* La droga a utilizar debe contener no menos del 0,05% de yodo total y no menos del 0,02% de yodo combinado con proteínas. Los principales países productores son Francia, Irlanda y Estados Unidos.

El *fucus* caracteriza por su alto contenido en *yodo* (0,3-0,8 %o), del cual el 70% se presenta bajo la forma de ***yodo orgánico*** fijado a aminoácidos y proteínas, mientras que el 30% restante se presenta como *yodo inorgánico*. También contiene abundante *cloruro de sodio* y *potasio,* y en mucho menor medida *cloro, bromo, magnesio, calcio, hierro, sílice, arsénico* y *cadmio.* Estos dos últimos se observan como contaminantes más que como constituyentes. Entre los mucílagos hidratantes figuran los mucílagos principalmente ***ácido algínico*** el cual constituye casi el 40% del peso total, y se presenta bajo la forma de sales cálcicas, magnésicas o sódicas.

Este polímero lineal está conformado por residuos de *ácido D-manurónico* y de su isómero, el *ácido L-gulurónico*, de tal manera que el grupo carboxilo de cada unidad se halla libre, mientras que el grupo aldehído está bloqueado por una unidad glicosilada. El mayor contenido de *ácido algínico* se encuentra entre los meses de verano y otoño. Otros compuestos hallados en el fucus son glucosanos solubles (principalmente *laminarina)* y fenoles.



ácido algínico

Los *glucosanos solubles* han demostrado retardar la absorción de hidratos de carbono a nivel enteral a la vez que presentan una acción hipocolesterolemiante, sinergizada por la acción bloqueadora del *-sitosterol* sobre la absorción de lípidos. A nivel de la glándula tiroides, la variabilidad del contenido en yodo en el *fucus* y los diferentes grados de absorción del yodo unido respecto al libre, hacen discutible su aplicación como estimulante del metabolismo basal y coadyuvante de los regímenes de adelgazamiento. Únicamente asegurando una absorción pasiva en tracto gastrointestinal en forma de yoduro podrían esperarse efectos estimulantes sobre el metabolismo basal.

También es discutible el efecto benéfico del *yodo* sobre grasa localizada, tan publicitado en tratamientos de celulitis, a través del empleo de geles, cremas o mesoterapia. Deberá recordarse que la cantidad ingerida de *yodo* no debe sobrepasar las recomendaciones dietéticas diarias *(Recommended Dietary Allowances)* establecidas en 150 microgramos diarios. Bajo esta perspectiva, existen grandes regiones donde el suministro diario de yodo suele estar por debajo de las dosis recomendadas, por lo que el consumo de suplementos de *fucus* puede equilibrar la situación.

Las *sales potásicas* y el *manitol* contribuyen a generar un efecto diurético, que resulta útil en casos de pacientes edematizados. En conclusión, el fucus es útil en obesidad debido a su aporte de *ácido algínico*, el cual en contacto con el agua se hidrata hasta 200 veces su peso. El *yodo*, durante el proceso de secado de la droga vegetal, se pierde muchísimo, por lo que no puede atribuírsele a este oligoelemento una utilidad metabólica expresa. Entre las interacciones medicamentosas, se ha comprobado que el *fucoidán* reduce la absorción normal de *hierro* a nivel intestinal. El uso prolongado del *ácido algínico* puede también interferir con la absorción de *sodio* y *potasio,* ocasionando cuadros de diarrea.

A pesar de su escaso tenor en yodo en el producto final, igualmente se remarca que el producto no debe ser consumido por pacientes hipertiroideos. Los tratamiento más adecuados deben incluir el ***extracto seco*** (5:1), administrándose entre 200-500 mg en forma de comprimido o cápsula, dos a tres veces al día, antes de las comidas y con abundante líquido. Suele asociarse a otras algas como ser el caso de la *espirulina, goma guar,* etc.

Konjac (*Amorphophallus konjak* Koch.).

El *konjac* es una planta oriunda de Asia de cuyo rizoma se obtiene una harina, conocida como **glucomanano**, y que es la parte utilizada en Fitoterapia. Este glucomanano constituye el 30-50% del peso seco del rizoma. Es un polisacárido constituido por residuos de glucosa y manosa, con enlaces β–(1-4), y diferentes ramificaciones polisacarídicas. El *glucomanano* ha demostrado en varios ensayos clínicos presentar un efecto positivo sobre la pérdida de peso, peso siempre asociado a dieta hipocalórica y ejercicio. La dosis recomendada es de 1500 mg/día aunque en ciertos ensayos se ha utilizado hasta 4 g diarios sin haberse apreciado efectos adversos significativos.



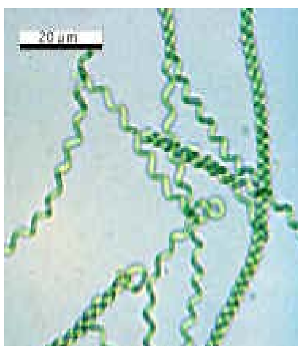
De igual manera, ha demostrado además un efecto reductor de colesterol, triglicéridos y glucosa (disminuyendo la absorción intestinal), algo muy beneficioso en pacientes con sobrepeso u obesidad, que suelen mostrar niveles séricos elevados en dichos parámetros, reduciendo así el riesgo cardiovascular asociado. De los estudios clínicos realizados, seis artículos hacían referencia a los efectos beneficiosos del *glucomanano* en sobrepeso y/o obesidad, de los que cuatro habían sido realizados en adultos y dos en niños.

Estos estudios incluían un total de 364 pacientes, tratados con dieta hipocalórica (1200 Kcal. diarias) que recibían placebo o un aporte de *glucomanano* durante un período de cinco semanas a cuatro meses.

En cinco de estos estudios se observó que la asociación de dieta con *glucomanano* era más eficaz para reducir el peso que el placebo, mientras que en uno de los estudios (en niños) si bien el *glucomanano* más dieta dio lugar a una reducción del peso, ésta no fue mayor a la generada por el placebo. No obstante, los parámetros lipídicos fueron disminuidos, d emanera significativa *versus* placebo.

Espirulina *(Spirulina maxima* Setch. & Gran.).

Se trata de una microalga que suele encontrarse en lugares donde abunda la luz solar y aguas alcalinas dulces (en especial en lagos), siendo su hábitat el correspondiente a los territorios de Méjico (Lago Texcoco), Japón, Tailandia y algunos lagos del África (Lago de Chad). Existen actualmente cultivos de esta alga en Argentina.



Su alto contenido en proteínas proporciona una sensación de plenitud gástrica lo cual ha sido aprovechado en los regímenes de adelgazamiento. De hecho, los niveles de *fenilalanina* que presenta podría coadyuvar a contrarrestar el apetito, aunque esto todavía es discutido.

Experiencias realizadas en Alemania con humanos obesos en estudios doble ciego, durante un mes, determinaron que los grupos que ingirieron 3 g diarios de *espirulina* junto a una dieta hipocalórica, presentaban una pérdida de peso de 1,4 kg mayor que los grupos que realizaban únicamente dieta. A nivel metabólico es sabido que dietas muy ricas en fructosa pueden aumentar el nivel de colesterol y triglicéridos en sangre. Al respecto, un estudio reveló que cuando a estas dietas se añade *espirulina,* dichos parámetros permanecen estables, es decir, sin sufrir elevaciones. El mecanismo de acción estaría vinculado a la activación de la enzima *lipoprotein-lipasa* implicada en el metabolismo de las grasas.

Otros ensayos pudieron comprobar que pacientes con altas tasas de colesterol, a los cuales se les administró 4 g diarios de *espirulina* en su dieta, presentaban descensos cercanos a un 4,5% en las primeras semanas de tratamiento. El mecanismo de acción estaría vinculado a su tenor en clorofila, ácidos grasos poliinsaturados, vitamina B3 y algunos aminoácidos (*arginina)* que actuarían sinérgicamente para lograr tal resultado.

En cuanto al resto de minerales y vitaminas de la *espirulina*, no alcanzan concentraciones óptimas para cubrir necesidades diarias de las mismas. La dosis diaria recomendada para adultos se ha establecido entre 1.500 y 4.500 mg. Respecto a los tratamientos adelgazantes, se aconseja la toma de *espirulina* media hora antes de las comidas, a efectos de provocar un efecto sacietógeno. Los preparados comerciales por lo general contienen 500 mg por tableta o comprimido, lo cual hace que se prescriba entre 1 y 3 tabletas media hora antes de cada comida principal.

Estimulantes del Metabolismo Graso

Se trata de plantas cuyos principios activos pueden intervenir acelerando la combustión de grasas en el Ciclo de Krebs o sobre receptores adrenérgicos del adipocito. Destacan en este grupo *Garcinia cambogia* y *Citrus aurantium.*

Garcinia *(Garcinia cambogia* H.).

Se trata de un arbusto o pequeño árbol perenne, perteneciente a la familia de las *Gutíferas* (en otras clasificaciones, *Clusáceas)*, oriunda de Asia, sur del África y la Polinesia. Conocida también con el nombre de *tamarindo Malabar,* la planta crece preferentemente en zonas boscosas como las de Western Ghats, en el sur de India.

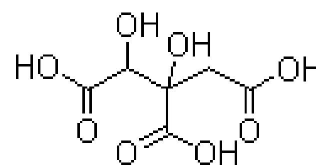


La droga vegetal está constituida por la corteza seca de los frutos, los cuales deben cosechar se durante la estación lluviosa para permitir que la corteza de los mismos adquiera su máximo tenor en principios activos. Secundariamente se emplea la *gomorresina,* la cual es empleada como emético y catártico.

La corteza del fruto contiene un 30% de *ácido hidroxicítrico* con sus respectivos isómeros I, II, III y IV*,* los cuales demostraron actuar sobre el metabolismo de las grasas. En la biosíntesis de lípidos interviene la enzima *citrato liasa* encargada de catalizar la degradación del *citrato* en *acetil-coenzima-A.* Pero en presencia de ***ácido hidroxicítrico,*** se forma menor cantidad de *acetil-coenzima-A.* Esto se explica a través de un mecanismo competitivo entre el ácido y la enzima, generándose de esta manera menor formación de grasa. En cultivos hepáticos de ratones, así como en el hígado de ratas se pudo comprobar *in vivo* el efecto reductor de grasas y de peso del *ácido hidroxicítrico* administrado por vía oral o parenteral. El mayor efecto (dosis-dependiente) se observó en animales jóvenes, no afectando la construcción de grasa magra corporal, sobretodo cuando el *ácido hidroxicítrico* constituyó el 1% o más de la dieta diaria. El porcentaje de reducción alimentaria de los animales fue del 10% o más aproximadamente.

En estudios efectuados sobre ratas, la administración de 10 mg de *ácido hidroxicítrico* en forma crónica demostró promover la oxidación lipídica con ahorro en la utilización de carbohidratos ya sea tanto en condiciones de reposo como durante la actividad. En un ensayo se pudo comprobar la actividad hipolipemiante de la fracción flavonóidea (10 mg/k/día) de *Garcinia cambogia* en ratas, siendo dicha actividad superior a la evidenciada por las especies *Myristica fragrans* y *Cocos nucifera*. Dicha actividad hipolipemiante estaría determinada por una disminución de la lipogénesis acompañado de una mayor degradación de residuos grasos.

De manera similar, un extracto del fruto de *garcinia* administrado por vía oral a ratas durante 8 días (en dosis de 1 g/k/día) inhibió en parte, los incrementos de colesterol y triglicéridos inducidos por la administración posterior de dexametasona. Por su parte, los extractos de *Garcinia cambogia* evidenciaron, en presencia de *insulina*, un efecto inhibitorio sobre la acumulación de gotas lipídicas en cultivos de adipocitos sin afectar la conversión adiposa. En ese sentido, el extracto de *garcinia* no demostró un efecto inhibitorio significativo sobre la enzima *glicerofosfato-deshidrogenasa*, un importante marcador de la diferenciación adiposa.



Ácido HO-cítrico

Reportes experimentales que datan de la década del '80 demostraron que el efecto supresor del hambre se mantuvo incluso en animales que tenían seccionado quirúrgicamente el centro regulador del apetito en cerebro. Esto implica que existiría otro tipo de regulación de la saciedad en el caso de la administración de *garcinia,* en donde la gluconeogénesis hepática jugaría un papel preponderante. En condiciones de ayuno o hambre, descienden los niveles de glucógeno hepático, lo cual genera una trasmisión al cerebro a través de vías nerviosas específicas, que induce al animal a comer, logrando así obtener saciedad.

Al respecto, algunos estudios hallaron que la velocidad de gluconeogénesis prácticamente se duplica en ratas tratadas con *ácido hidroxicítrico,* lo que implica que en presencia de este ácido existe mayor saciedad de tipo "hepática", producto de una mayor activación de la enzima *carboxil-piruvato* estimulada por la *acetil-coenzima-A* producida durante la combustión de las grasas. En experiencias en humanos, un estudio a doble ciego controlado con placebo, a lo largo de 12 semanas de tratamiento, demostró que la administración de extractos de garcinia (400 mg de *ácido hidroxicítrico*, media o una hora antes de la comida principal) si bien produjo descenso de peso, el mismo no estuvo relacionado con pérdida del apetito según lo manifestado por los pacientes en el grupo activo.

La *garcinia* se encuentra en el mercado farmacéutico como extracto estandarizado conteniendo una media del 54% de *ácido hidroxicítrico* aproximadamente. En fitomedicina se emplea a menudo el extracto del fruto de *garcinia*, muy rico en *ácido hidroxicítrico,* pero muy higroscópico. Al estabilizarlo se forma *hidroxicitrato cálcico,* no higroscópico, de mucho más fácil manejo.

En los tratamientos de obesidad se sugiere prescribir extractos estandarizados de *garcinia* (por ejemplo, sal de calcio estable del *ácido hidroxicítrico)* a razón de 200 mg asociado a *glucomanan* 350 mg. De hacerse un extracto seco (5:1) se emplearán 300-450 mg/cápsula, administrándose 1-2 cápsulas media hora antes de las principales comidas.

Naranjo amargo *(Citrus aurantium* L.).



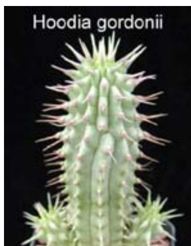
El *naranjo amargo* es oriundo de Asia (India, sureste de China y sur de Vietnam). Fue posteriormente introducido y naturalizado en Europa y América. Existen ejemplares silvestres y cultivados, siendo en ocasiones utilizado como base de injerto para el *naranjo dulce*. En la actualidad se comercializan productos antiobesidad basados en el principio activo *sinefrina* presente en los frutos de *Citrus auriantum,* generalmente en reemplazo de la *norepinefrina.* Esta sustancia (alcaloide) tendría efectos simpaticomiméticos, lipolíticos e incrementadores de la termogénesis. Su mecanismo de acción radica en estimular los receptores β_3-adrenérgicos (situados principalmente en adipocitos y células hepáticas).

Otro alcaloide presente *(octopamina)* tendría similar afinidad por los receptores β_3. Esta actividad podría reclasificar al *naranjo amargo* también como agente termogénico. La administración reiterada de extractos de *sinefrina* al 4 y 6% a ratas durante 7 días provoca una reducción en el consumo de alimentos y en la ganancia de peso. Un estudio clínico simple efectuado en 9 mujeres obesas, demostró que el extracto de *Citrus auriantum* (325 mg, padronizado con 52-65 mg de aminas activas) incrementa la pérdida de peso de un régimen hipocalórico (1.000 kc/día) con un descenso promedio de 2,44 kg/semana, respecto a la pérdida de peso producida por el régimen solo (0,94 kg/semana). La pérdida de peso se vio acentuada especialmente en la segunda semana de tratamiento. Asimismo la *sinefrina* comprobó ser un potente activador de la *fosforilasa* en el metabolismo graso.

Un estudio randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, demostró que la combinación de un extracto con *Citrus aurantium* más cafeína y extracto de hipérico (junto a dieta y ejercicio), logra descensos significativos de peso respecto al grupo control y al grupo placebo. No obstante, existen reportes en los cuales la asociación de *sinefrina* y *cafeína* potenciaría efectos nocivos a nivel cardiovascular.

Otras especies de interés

Hoodia sp.



Se trata de una planta cactácea que crece en el desierto de Kalahari de Sudáfrica, la cual es consumida por los habitantes de esta región (llamados Bushmen) para paliar el apetito. Estudios llevados a cabo por el Consejo de Investigaciones Científicas de Sudáfrica, determinaron los componentes químicos presentes en la parte aérea de las especies *Hoodia gordonii* y *Hoodia pilifera* involucrados en la supresión del apetito. En *H. gordonii* fueron investigados y testeados glicósidos esteroidales oxipregnánicos. En *H. pilifera* se aislaron dos glicósidos de tipo pregnano, uno de los cuales fue testeado en ratas en dosis orales de 6,25 y 50 mg/k, demostrando reducción de la ingesta con ambas dosis, en forma significativa respecto al grupo de ratas control que recibieron solo el vehículo.
Estudios comparativos *versus* fenfluramina demostraron la superioridad de dicho compuesto. En principio, la especie está bajo control de las autoridades sudafricanas, realizándose algunos cultivos experimentales. Faltan aún ensayos clínicos y es muy escasa la materia prima para la elaboración de productos farmacéuticos.

Phaseolus vulgaris L.



Se trata de una planta originaria de México y América Central. Fueron los conquistadores españoles quienes la introdujeron en Europa, donde inició su aclimatación recién en el siglo XVI. Además de ejercer un importante efecto diurético, se ha descubierto que posee propiedades antidiabéticas. Esta acción se explica por su gran contenido en flavonoides y fibras (celulosa y polisacáridos) que ralentizan la absorción de los glúcidos y regulan la secreción de insulina. Dentro de los mecanismos de acción constatados, se ha descubierto que *Phaseolus vulgaris* inhibe *in vitro* la acción digestiva de la alfa-amilasa, pudiendo así prevenir la digestión de carbohidratos complejos y evitando su asimilación y acumulación dentro del organismo.
Partiendo de estos hechos se han realizado ensayos clínicos que demuestran que la vaina de esta especie podría tener beneficiosa en el tratamiento de la obesidad. Al respecto, un ensayo clínico (versus placebo) efectuado en pacientes que recibieron un extracto de *P. vulgaris* junto a una dieta rica en carbohidratos (2000-2200 calorías), lograron al cabo de 30 días de tratamiento, un descenso significativo del peso ($p < 0.001$), en el IMC y en la acumulación de tejido adiposo (medido por la circunferencia de la cintura). Otro estudio clínico efectuado en 5 pacientes con sobrepeso, pudo constatar los beneficios de *P. vulgaris* en la pérdida de peso, pero el dato más significativo fue la importante reducción en los niveles de triglicéridos.

Referencias

- Acheson J, Zahorska-Markiewiez B, Pittet P, Anantharaman K, Jéquier E (1980). Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and sustrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am. J. Clin. Nutr*. 33: 989-997.
- Alonso J. y Desmarchelier C. (2006). *Plantas Autóctonas de Argentina – Bases Científicas para su Aplicación en Atención Primaria de la Salud.* Edic. Fitociencia. Buenos Aires, Argentina.
- Andersen T, Fogh J. (2001). Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet* 14: 243-250.
- Anderson R., Polansky M. (2002). Tea enhances insulin activity. *J Agric Food Chem* 50 (24):7182-6.
- Astrup A.; Madsen J.; Holst J. *et al.* (1986). The effect of chronic ephedrine treatment on substrate utilization, the sympathoadrenal activity, and energy expenditure during glucose-induced thermogenesis in man. *Metabolism*. 35 (3): 260-5.
- Barclay L. (2002). Ephedra plus caffeine safely lowers weight in controlled trial. *Int. J. Obesity*. 26: 593-604.
- Belay A.; Ota Y.; Miyakawa K. and Shimamatsu H. (1993). Current knowledge on potential health benefits of Spirulina. *J. Applied Phycology*. Pp. 235-241.

- Boozer C., Daly P., Homel P., Solomon J., Blanchard D., Nasser J., Strauss R., Meredith T. (2002). Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 26 (5):593-604.
- Borchardt R, Huber J. (1975). Catechol-O-methyltranferase: structure-activity relationships for inhibition by flavonoids. *J. Med. Chem.* 18: 120-122.
- Bouchard N. Howlland M, Greller H, Hoffman L. and Nelson L. (2005). Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine.*Mayo Clin Proc.* 80(4):541-5.
- Bracco D, Schutz Y. (1995). Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. *Am. J. Physiol*. 269: 671-678.
- Celleno L, Tolaini M, D'Amore A, Perricone N, Preuss H.(2007). A Dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract influences body composition of overweight men and women. *Int J Med Sci*. 4 (1):45-52.
- Colker et. al., (1999). Effects of *Citrus aurantium* extract, caffeine, and St. John's Work on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Curr. Ther. Res.* 60: 145-153.
- Ferreira F, Güntner C, Suárez N, Vázquez A, Moyna P. (1997). *Effect of Ilex paraguariensis St. Hil. saponins on cholesterol serum levels of rats.* Fac. Química. Uruguay. WOCMAP IIº. Mendoza, Argentina.
- González de Rivera C.; Miranda Zamora R.; Díaz Zagoya J. and Juárez Oropeza M. (1993). Preventive effect of *Spirulina maxima* on the fatty liver induced by a fructose-rich diet in the rat, a preliminary report. *Life Sci*. 53 (1): 57-61.
- Gurley B.; Gardner S. and Hubbard M. (2000). Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *Am. J. Health. Syst. Pharm*. 57 (10): 963-9.
- Haller C. and Benowitz N. (2000). Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N. Engl. J. Med*. 343 (25): 1833-8.
- Han L.; Kimura Y.; Kawashima M.; Takaku T.; Taniyama T. *et al*. (2001). Anti-obesity effects in roedents of dietary teasaponin, a lipase inhibitor. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 25 (10): 1459-64.
- Hasegawa N. (2001). Garcinia extract inhibits lipid droplet accumulation without affecting adipose conversion in 3T3-L1 cells. *Phytother. Res*. 15 (2): 172-3.
- Hutchins G. (2001). Dietary Supplements containing ephedra alkaloids. *N. Engl. J. Med*. 344 (14): 1095-6.
- Jena B., Jayaprakasha G., Singh R., Sakariah K. (2002). Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from Garcinia. *J Agric Food Chem* 50(1):10-22.
- Kessler D. (1991). Weight control products for over-the-counter human use. *Federal Register*. 56: 37792-99.
- Koshy A. and Vijayalakshmi N. (2001). Impact of certain flavonoids on lipid profiles, potential action of *Garcinia cambogia* flavonoids. *Phytother. Res*. 15 (5): 395-400.
- Kurt T. (2000). Hypersensitivity myocarditis with ephedra use. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38 (3): 351.
- Liu Y.; Toubro S.; Astrup A. *et al*. (1995). Contribution of β-3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans. *International J. Obesity*. 19: 678-85.
- López Luengo M. (2005). Sobrepeso y Obesidad. *OFFARM*. 24(10): 90-95.
- Lowenstein J. (1971). Hydroxycitrate strongly inhibits fatty acis synthesis in vivo. *J. Biol. Chemistry*. 3: 34-7.
- Mahendran P, Devi C. (2001). Effect of *Garcinia cambogia* extract on lipids and lipoprotein composition in dexamethasone administered rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 45 (3):345-50.
- Martinet A, Hostettmann K, Schutz Y. (1999). Thermogenic effects of commercially available plant preparations aimed at treating human obesity. *Phytomedicine* 6: 231-238.
- Medcalf D. and Larsen B. (1977). *Carbohydrates Research.* 59 (2): 531.
- Mattes R. and Bormann L. (2000). Effects of hydroxicitric acid on appetitive variables. *Physiol. Behav*. 71 (1-2): 87-94.
- Moro C. and Basile G. (2000). Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia*. 71 (Suppl.): 73-82.
- Nykamp D, Fackih M, Compton A. (2004). Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann Pharmacother.* 38(5):812.
- Oakenfull D. (1986). Agregation of saponins and bile acids in aqueous solution. *Austr. J. Chem*. 39: 1671-1683.
- Pawar R, Shukla Y, Khan S, Avula B and Khan I. (2007). New oxypregnane glycosides from appetite suppressant herbal supplement *Hoodia gordonii. Steroids.* 72(6-7):524-34.
- Popovich N. (1982). Spirulina. *Am. Pharm.* NS 22: 288-90.
- Preuss H, Di Ferdinando D, Bagchi D. and Bagchi M. (2006). *Citrus aurantium* as a thermogenic, weight-reduction replacement for ephedra: an overview. *J. Med.* 33(1-4):247-64.
- Sagesaka H, Sugiura T. (1996). Saponins of tea extract as antiobesity agent. *Chem. Abstr.* 124: 279.
- Sosa T. (1982). Algas Alimenticias. *Información Científica y Tecnológica*. 4 (62): 20-23.
- Stagg G. and Millin D. (1975). The nutritional and therapeutic value of tea. A review. *J. Sci. Food Agric*. 26: 1439-59.
- Van Heerden F, Marthinus Horak R, Maharaj VJ, Vleggaar R, Senabe JV, Gunning P (2007). An appetite suppressant from Hoodia species.Phytochemistry. Jun 29 (In press).
- Vidal Ortega C. (1995). Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales. *Natura Medicatrix*. 37/8: 68-70.
- Wichtl M. (1998). *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Edic. OEMPF SRL.

HIPERLIPIDEMIAS



Introducción

El exceso de lípidos en sangre se erige en la actualidad, en uno de los principales factores de riesgo cardiovascular que afronta el hombre del siglo XXI. Tanto las enfermedades coronarias como los accidentes cerebrovasclares, suelen estar asociados a elevados niveles de lípidos en sangre, lo cual no solo se vincula a excesos alimenticios, sino también al tabaquismo, el alcohol y el estrés.

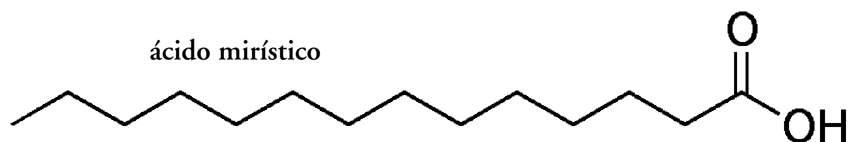
Los lípidos están constituidos principalmente por **ácidos grasos,** los cuales son moléculas formadas por una larga cadena hidrocarbonada, de número par de átomos de carbono (mayor a seis), en cuyo extremo hay un grupo carboxilo. Cada átomo de carbono se une al siguiente y al precedente por medio de un enlace covalente sencillo. Los hay de cadena corta (son volátiles, por ej, *butírico, propiónico, fórmico, acético*, etc) y de cadena larga (*palmítico, esteárico, oleico, araquidónico, linoleico, linolénico*).

Los ácidos grasos son fuente de energía para el organismo, pero cuando el nivel de insulina es muy bajo (por ej., diabetes) o no hay suficiente glucosa disponible para utilizar como energía en los procesos celulares, el organismo combustiona dichos ácidos grasos para ese fin pudiendo originar cuerpos cetónicos, que son elementos de desecho que elevan en forma excesiva el nivel de ácido en la sangre, lo que conduce a la *cetoacidosis*.

De acuerdo al grado de saturación, los ácidos grasos se clasifican en:

- Saturados (AGS)
- Insaturados (AGI)

AGS: Sólo tienen enlances simples entre sus átomos de carbono, y sus cadenas hidrocarbonadas son lineales y repletas de hidrógenos, y por ello sin ningún tipo de enlace covalente doble. Todos los átomos de carbono (menos el átomo terminal) están unidos a dos átomos de hidrógeno, es decir, que están "saturados" de hidrógeno. Predominan en los animales, y en algunos vegetales (coco, cacao, palma), siendo sólidos a temperatura ambiente. Ej: *palmítico, esteárico, mirístico, lignocérico,* etc. Su consumo en exceso se vincula a la aparición de trastornos cardiovasculares por aumento de colesterol.

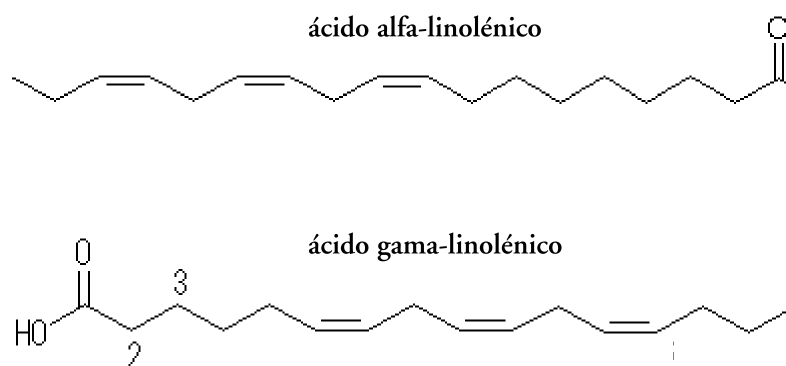


AGI: son ácidos carboxílicos de cadena larga con uno o varios dobles enlaces entre los átomos de carbono. Están presentes en algunas grasas vegetales (por ejemplo el aceite de oliva, de girasol, chía, lino) y en la grasas de los pescados de mar azul (atún, arenque, salmón, sardina, congrio, anchoa, caballa, etc). A mayor cantidad de carbonos, aumenta su punto de fusión, y viceversa. Así mismo, la presencia de enlaces dobles reduce el punto de fusión. A temperatura ambiente son líquidos.

Los AGI se subdividen en:

- *Monoinsaturados*: En estos ácidos los 2 átomos de carbono situados de forma consecutiva están unidos a un solo átomo de hidrógeno. Con lo cual al ser "insaturados" son capaces de fijar más hidrógeno. El *ácido oleico* es el principal representante, presente en el *aceite de oliva* (54 a 80%). Dicho aceite es el más recomendado para frituras, al ser más resistente a la descomposición química que provocan las altas temperaturas y porque es menos absorbido por la superficie de los alimentos que se fríen en él, lo que aumenta la digestibilidad de éstos y disminuye su valor calórico final.

- *Poliinsaturados.* Estos ácidos poseen dos o más pares de átomos de carbono "insaturados". Tienen el inconveniente de oxidarse con facilidad, pudiendo generar radicales libres. Aunque el organismo puede inactivar estos procesos de oxidación, no es prudente abusar de las grasas poliinsaturadas. Por esta razón, se recomienda que su consumo sea de 3 a 7% del total de la grasas, sin sobrepasar nunca el 10%. El *ácido linoleico* es el principal exponente (pertenece a la serie Omega-6), abundando en el aceite de girasol, cártamo, maíz, soja, onagra y uva. Otro importante es el *ácido linolénico* (alfa y gamma).
  El *ácido alfa-linolénico* (ALA) pertenece a la serie Omega-3 encontrándose en una gran variedad de verduras, algunos tipos de frutos secos, y en los aceites de colza, lino, soja y chía *(Salvia hispánica* L.). También en las semillas de calabaza y mostaza, espirulina, fuentes marinas (pescados de agua azul como ya fuera señalado), en algunos aderezos y margarinas para ensaladas. El ácido gamma-linolénico (GLA), pertenece a la serie omega 6 y se obtiene comercialmente a partir de la borraja (*Borago officinalis*) y la onagra (*Oenothera biennis*).



El *ácido linoleico* y el *ácido alfa-linolénico* por su carácter de esenciales, deben obtenerse de la dieta. Una vez en el cuerpo, el ácido *alfa-linolénico* puede convertirse en *ácido araquidónico*, *ácido eicosapentanoico* (EPA) y en *ácido docosahexanoico* (DHA). Tanto EPA como DHA suelen encontrarse en fuentes marinas. Entre los factores que afectan a la tasa de conversión a EPA y DHA se hallan las ingestas abundantes de ácido linoleico, típica de las dietas vegetarianas. Para obtener un mejor equilibrio de ácidos grasos poliinsaturados, los vegetarinos deberían consumir menos aceite de girasol, cártamo y maíz, y más aceites que contengan ácido alfa-linolénico, por ejemplo, el aceite de colza o los aceites de soja y nueces. De esta manera, los tejidos producirían más DHA.

Los ácidos grasos Omega-3 se presentan en forma de aceites e intervienen en la formación de las membranas de las células. Por ejemplo, conforman la mayor parte de los tejidos cerebrales siendo que las células nerviosas son ricas en ácidos grasos Omega-3; a su vez pueden convertirse en prostglandinas, importantes en la regulación de los sistemas cardiovascular, inmunológico, digestivo, reproductivo y con efectos antinflamatorios. Su consumo reduce los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, el daño isquémico consecutivo al ataque cardíaco y accidentes cerebro vasculares, al reducir la viscosidad de la sangre y la presión arterial.

Hiperlipidemias

Las *hipercolesterolemias* o dislipidemias son una serie de enfermedades que se caracterizan por una alteración en los niveles sanguíneos del colesterol total, y/o del colesterol HDL y/o del colesterol LDL, y que algunas veces se acompaña además, de niveles elevadosos de triglicéridos (forma en que se encuentran las grasas en los alimentos).

Clasificación

Genéticas: Las propias personas son productoras de colesterol. Un 4% de las hipercolesterolemias son de origen familiar y se caracterizan por niveles especialmente elevados de colesterol y/o triglicéridos.

Secundarias: Por dietas inadecuadas, altas en grasas, especialmente saturadas y ácidos grasos *trans*. Estos últimos están presentes en los denominados aceites/grasas animales y/o vegetales hidrogenados. Enfermedades metabólicas (hipotiroidismo, diabetes, sindrome de resistencia a la insulina), obesidad o patologías renales también pueden cursas con lípidos altos.

Niveles de Lípidos en Sangre

Colesterol LDL mg/dl	
<100	Optimo
100-129	Cercano a lo óptimo
130-159	Límite Alto
160-189	Alto
> o igual a 190	Muy Alto
Colesterol Total mg/dl	
<200	Deseable
200-239	Límite Alto
> o igual a 240	Alto
Colesterol HDL mg/dl	
<40	Nivel Bajo
>60	Nivel Alto (Deseable)
Triglicéridos mg/dl	
<150	Normal
150-199	Límite Alto
200-499	Alto
> o igual a 500	Muy Alto

A través de los años, y con el descubrimiento de la fisiopatología que ocasiona los cuadros de arteriosclerosis (corroborados por los datos clínico-estadísticos de los estudios Framinghan en E.UU), comenzaron a modificarse los parámetros considerados normales respecto a la tasa de colesterol HDL/LDL normal en sangre.
Si bien hay una tendencia maniquea de la industria farmacéutica a seguir disminuyendo con el correr de los años los valores considerados normales para colesterol en sangre (de manera que el grueso de la población se sitúe en "zona de riesgo"), también es cierto que la tendencia a la obesidad y diabetes que sigue *in crescendo* en el mundo civilizado hace que se haga imperioso reducir la lipidemia como principal factor de riesgo involucrado en enfermedades coronarias, hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares.
Recordemos que hace unos 25 años atrás, las cifras razonales de colesterol total se ubicaban en torno a los 240-250 mg/dl, y que muy poco se sabía de la ingerencia de los niveles de LDL y oclusión arterial. Solía recomendarse entonces una dieta saludable (donde se excluía el aceite de oliva por tener "grasas"), la actividad física, disminución del tabaco y el acohol, y toma de fibratos como medicación básica.

ABORDAJE FITOTERÁPICO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

Dentro de los tratamientos convencionales que suele brindar el médico en estos casos se encuentran las *estatinas*, unos compuestos derivados del hongo Monascus (uno de los hongos fermentadores del arroz), y de las cuales ya existen 7 variedades en el mercado farmacéutico. Si bien se trata de un producto eficaz, su alto costo y sus efectos adversos (trastornos hepáticos y rabdomiólisis = una lesión muscular irreversible) nos están alertando que su empleo no es inocuo. A tal punto es esto, que ya ha tenido que salir del mercado una de ellas: la *cerivastatina*; y otra está muy cuestionada en la actualidad: la *fluvastatina*.
Entre los productos naturales que permiten combatir con eficacia a la hiperlipidemia figuran alimentos como el *ajo, la cebolla, el fenogreco*, las *fibras* (ispagul) y las berenjenas (comidas o consumidas en forma de extractos secos). Entre las plantas medicinales figura la *mirra (Commiphora* sp), la *alcachofa* y entre los suplementos alimenticios contamos con los aceites Omega 3 y 6, los fitoesteroles y la lecitina de soja.

Lecitina de Soja
La *lecitina* es un complejo natural de fosfolípidos presente en numerosas estructuras del organismo, especialmente en las membranas celulares, cerebro, células en proceso de desarrollo o reproducción, espermatozoides, etc, cumpliendo funciones principalmente protectoras. En tanto, la **lecitina de soja** es también un complejo natural de fosfolípidos que se encuentra presente en las semillas de soja.

Se obtiene a partir del aceite extraído de los granos de soja *(Glycine max),* planta leguminosa originaria de Oriente, aunque en la actualidad se cultiva extensamente en Europa y América. De la *lecitina de soja* se pudo comprobar que regula la tasa plasmática de colesterol libre en sangre, a la vez que cumple con una función de “cleaner” o “limpiador” de las paredes arteriales, evitando el depósito o acúmulo lipídico, un tema importante para prevenir infartos, trombosis y placas de ateroma.



En su mecanismo de acción hipolipemiante intervienen los ácidos grasos esenciales *(ácido linolénico* principalmente) que facilitan la solubilización y el transporte del colesterol, así como la fosfatidilcolina (reduce la absorción intestinal de lípidos y estimula la capacidad del organismo para eliminarlo). Parece tener, además, una acción selectiva sobre las lipoproteínas que transportan el colesterol en la sangre, reduciendo así los niveles altos de las lipoproteínas LDL-C y elevando el nivel de las lipoproteínas HDL-C, que propician la eliminación del exceso de colesterol sanguíneo.
Por otra parte, la *lecitina de soja* actúa de la siguiente manera:

- Incrementa la secreción de colesterol biliar.
- Inhibe la enzima *acil-CoA/colesterol- aciltransferasa* (ACAT), cuya actividad se vincula con la esterificación del colesterol en el enterocito, previo a su incorporación a los quilomicrones y posterior absorción en el sistema linfático. Esto produce descensos de hasta el 18% en los niveles plasmáticos del colesterol total, 35% en el de LDL-C y 35% en el de triglicéridos. Los niveles de HDL-C se incrementan paralelamente.
- Estudios en monos hipercolesterolémicos demostraron que la *lecitina de soja* reduce las placas de ateroma.
- Ayuda a la digestión y absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K).
- Contribuye con la elasticidad e hidratación de la piel.
- En S.N.C propicia una correcta transmisión de los impulsos nerviosos, mejorando así la memoria, concentración y reflejos (principalmente a través de la *fosfatidilcolina).* En este sentido, la *fosfatidilcolina* de la lecitina, es importante en la formación y mantenimiento de neurotransmisores cerebrales. El aporte de fósforo es otro elemento adicional a la mejoría de las funciones cognitivas.
- Los fosfolípidos de la lecitina protegen la membrana de las células hepáticas, previenen la acumulación y oxidación de grasa en el hígado, protegiéndolo de aquellos alimentos, medicamentos y tóxicos que sobrecargan el trabajo del hepatocito.
- La *lecitina de soja* es fuente de minerales biodisponibles *(calcio, hierro, magnesio, fósforo, potasio, sodio, y trazas de selenio, zinc y cobre).*
- Por estimular la división celular de los tejidos, se atribuye a la lecitina de soja un rol importante en la renovación celular, especialmente sobre capas superficiales de piel.
- Finalmente, la lecitina constituye una rica fuente de vitamina E que le confiere propiedades antioxidantes, evitando la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados y LDL-colesterol (evita así el riesgo de ateroesclerosis).

La *lecitina de soja* se emplea también en la industria alimentaria como aditivo en la elaboración de mayonesa, chocolates y bollería. Además contribuye a evitar la alteración de las grasas debido a su carácter antioxidante y emulsionante, mejorando la digestibilidad de las mismas. En la industria cosmética la lecitina se utiliza también como sustancia emulsionante y antioxidante, permitiendo así aumentar la estabilidad y humectabilidad del cosmético.
Dosis. No existe una dosis máxima recomendable de *lecitina de soja*. La dosis como preventivo es de 2 a 4 gramos al día. En estudios clínicos se aumenta a 20 gramos diarios (con 7% de lecitina valorizada) para tratar el colesterol elevado sin que se detecten efectos secundarios, y dosis similares se han indicado en caso de Alzheimer. No obstante, los resultados son lentos como para basarse en una terapéutica única hipocolesterolemiante. Por el alto contenido de fósforo, la *lecitina de soja* no deberá usarse por períodos prolongados o en dosis muy altas, ya que puede ocasionar un desbalance de calcio. En este caso deberán tomarse suplementos de calcio después de haber consumido por mucho tiempo leciitina o bien tomarse conjuntamente.

Los aceites OMEGA

Como ya fuera señalado, los *aceites omega* se definen como un tipo especial de grasas que nuestro organismo no puede producir yque por lo tanto, debemos consumir indefectiblemente, siendo necesarios como precursores de importantes vías metabólicas, cumpliendo por ello con un amplio abanico de actividades terapéuticas.

Dentro de estos aceites esenciales existen dos grupos:

- Omega 3 (derivados de pescados del mar).
- Omega 6 (derivados de plantas).

Desde el punto de vista químico, los omega 3 tienen un doble enlace entre el carbono 3 y el 4. Los omega 6 lo tienen entre el carbono 6 y el 7. Los seres humanos pueden producir los del grupo omega 9; por eso este grupo no se considera esencial. Los **Omega 3** se hallan principalmente en el *salmón, la caballa, el arenque, sardina, gatuzo, trucha* y otros pescados de aguas frías y profundas. En menor medida se los encuentra en *mariscos, mejillones, berberechos y ostras*. Se los conoce como EPA = *eicosapentaenoico*, DHA = *docosahexaenoico* y DPA = *docosapentaenoico*.
Su actividad se centra en la prevención de la agregación plaquetaria (mantiene la fluidez sanguínea, evitando fenómenos de trombosis y arterioesclerosis), generan un suave efecto diurético, mejoran el funcionamiento y metabolismo neuronal (por ello se los recomienda como coadyuvantes en demencias, esquizofrenias y depresiones bipolares) y disminuyen los altos niveles de lípidos circulantes. Por estas razones, se aconseja el consumo de pescado 2 a 3 veces por semana, especialmente a partir de la menopausia, ancianos y en las mujeres embarazadas. Pueden hallarse en el mercado farmacéutico como suplemento dietario, en cápsulas o comprimidos de hasta 1 gramo.

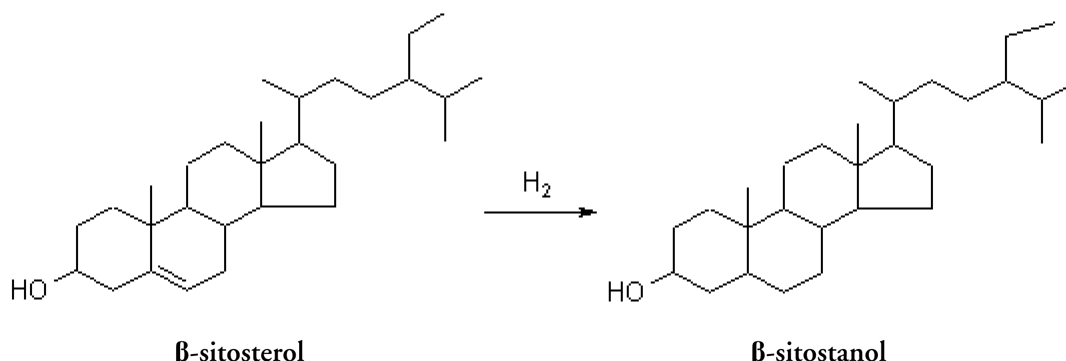
	Gramos de aceite omega cada 100 g. de pescado
Caballa	2.5
Salmon	1.8
Arenque	1.6
Atún	1.5
Trucha	1.0
Bacalao	0.3
Lenguado	0.2
Merluza	0.2

Los **Omega 6** se hallan de manera abundante en el aceite de *prímula* u *onagra (Oenothera biennis),* de *borraja (Borago officinalis)* y *grosellero negro (Ribes nigrum*). Su principal molécula es el *ácido gamma-linolénico*. Otros aceites con contenido en Omega 6 son el *aceite de lino, girasol, maíz* y *soja*. A diferencia del anterior, estos son ricos en *ácido linoleico*. También se menciona su presencia en el grano de Chía *(Salvia hyspanica),* una especie oriunda de México, y que está muy difundida en la actualidad. Se emplean en el síndrome premenstrual, en la hipertensión arterial, en hiperlipidemias y en esclerosis múltiple (formando parte del célebre “aceite de Lorenzo”).
Perfil de consumo de grasas recomendadas por la OMS.

	Porcentaje sobre el total	gramos / día
Total diario de grasas	30% a 35% (máximo)	67 g / 78 g
Ácidos grasos saturados	10% máximo	22 g
Ác. grasos monoinsaturados	12%	27 g
Ác. grasos poliinsaturados	6 a 12%	13 g a 22 g
Ác. grasos Omega-3	1%	2.2 g
Ác. grasos Omega-6	1 a 2%	2.2 g a 4.4 g
Dosis diaria recomendada para una dieta de 2000 Kcal./ día para un adulto.		

Fitoesteroles

Los *fitoesteroles* son compuestos presentes en cereales, en la fracción insaponificable de algunos aceites vegetales (principalmente maíz y girasol) y en semillas de leguminosas. Los más conocidos son el campesterol, estigmasterol y beta-sitoesterol, los que a su vez dan origen a esteroles saturados conocidos como fitoestanoles: *campestanol* y *sitostanol.* Su analogía estructural con el colesterol así como su lipofilia estructural con este constituyen la base de su empleo. El consumo de fitoesteroles, o de sus formas saturadas *(estanoles),* están siendo una opción válida a efectos de reducir niveles altos de LDL-colesterol, tal como lo reconoce el comité de expertos del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol en EE.UU. Se sabe que estas moléculas disminuyen la absorción intestinal de colesterol, aunque su mecanismo íntimo de acción está tratando de ser dilucidado.



ß-sitosterol **ß-sitostanol**

Recordemos que el colesterol de la dieta requiere ser incorporado a las micelas para su solubilización y posterior absorción. Cualquier producto que interfiera en ello se considerará beneficioso como hipolipemiante. En este sentido, los fitoesteroles logran desplazar al colesterol de su unión con las micelas (por semejanza estructural y lipofilia), logrando entre un 30-50% de disminución en la absorción. Ello también se observa en la inhibición de la reabsorción (via circulación enterohepática) del colesterol endógeno desde el tracto gastrointestinal**,** logrando paralelamente un incremento en la excreción por heces del colesterol. En principio no se afectaría la absorción de sales biliares. En el mecanismo íntimo de acción se pudo constatar que los fitoesteroles regularían la actividad de ciertos trasportadores intestinales conocidos como ABC (ABC-A1, ABC-G5 y ABC-G8), generando así un incremento de la secreción de colesterol desde las células intestinales hacia la luz.

Desde el punto de vista farmacocinético, cerca de un 5% del beta-sitosterol ingerido y alrededor del 15% del campesterol son absorbidos y trasportados via circulación portal hacia el hígado, donde parte de esos fitoesteroles son glucuronizados. Finalmente son excretados en forma libre o glucoronizados principalmente por la vía biliar.

Diversos ensayos clínicos revelaron que la dosis de 2-2,5 g diarios de fitoesteroles produce entre un 10-14% de reducción del LDL-colesterol. El hecho (ya demostrado) que los fitoesteroles sinergizan la actividad hipolipemiante de las estatinas, permitiría lograr una reducción en las dosis de estas últimas, disminuyendo así sus efectos adversos. Los fitoesteroles son por lo general bien tolerados. De acuerdo con algunos ensayos clínicos, se pudo determinar que los fitoesteroles pueden disminuir los niveles séricos de alfa y beta-caroteno, licopeno y vitamina E, por interferir en su absorción.

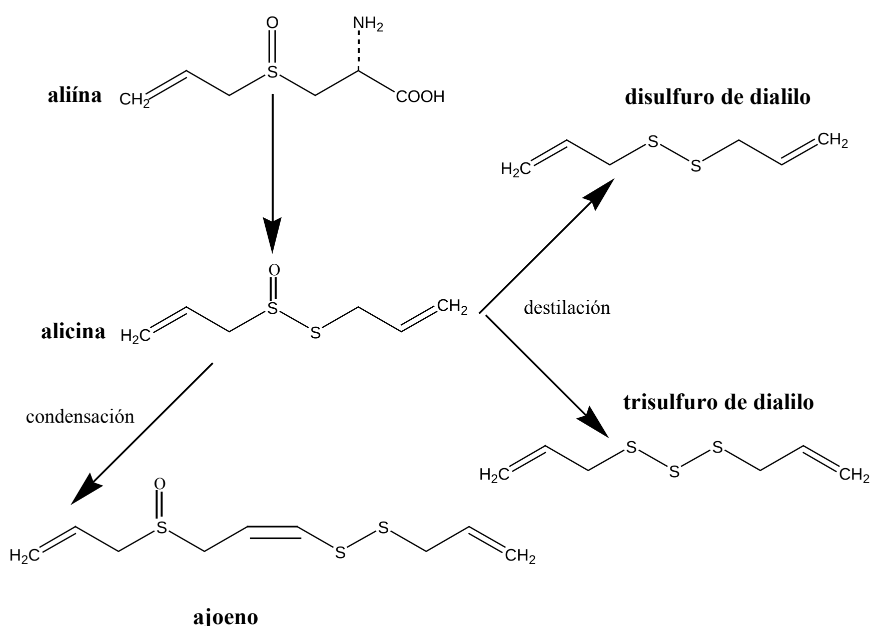
Los fitoesteroles más empleados son el *beta-sitosterol* y su derivado hidrogenado *sitostanol*, así como las formas esterificadas de cada uno, muy solubles en grasas y de larga permanencia en el intestino delgado. Clínicamente no hay diferencias significativas entre uno y otro en la reducción del LDL-C. Por su elevada lipofilia, pueden ser incorporados a alimentos grasos como las margarinas. Su suministro mediante alimentos o vehículos no grasos, se realiza previa disolución en lecitina, facilitando su emulsificación y disponibilidad. Si bien sería factible pensar en un efecto sinérgico entre leciitna de soja y fitoesteroles, el mismo no ha podido ser comprobado al momento.

Ajo *(Allium sativum* L.)

El *ajo* es un legendario alimento empleado para una diversidad de patologías entre las que se encuentran las hiperlipidemias. Es originario de Asia Central, probablemente del sudoeste de Siberia. En la actualidad se encuentra distribuido y cultivado en casi todo el mundo. Se emplean medicinalmente los bulbos, los cuales presentan como componentes fitoquímicos diversos compuestos azufrados (0,1-0,2%) que se clasifican d ela siguiente manera:

- Solubles en agua: Derivados de la *cisteina*: *S-alil-cisteina* (21%)*; S-alil-mercaptocisteina, S-metilcisteina* y *gamma-glutamil-cisteina.* Este último componente da origen a la *S-alil-cisteina*. Caracterizan por ser inodoros.
- Solubles en aceite: *Sulfuro dialílico; disulfuro dialílico (dialil-disulfuro), alicina* (u *óxido de disulfuro dialílico), trisulfuro dialílico (dialil-trisulfuro); trisulfuro alilmetílico; aliina* (precursor de la *alicina), ditiínas, vinilodititiínas* y *ajoene.* Caracterizan por ser olorosos.

Desde 1844 hasta la fecha se han descubierto más de 200 sustancias componentes del *ajo.* Entre ellos, la *alicina* ocupó siempre el lugar más destacado pensándose que era la sustancia más activa desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, estudios desarrollados en los últimos veinte años han demostrado que los compuestos azufrados solubles en agua (presentes en el *ajo añejado* o *ajo estacionado)* podrían ser quizás aún más activos. Los trabajos con *ajo añejado* se describirán con la sigla *AGE (Age Garlic Extrac).*



Respecto a la actividad hipolipemiante, existen algunas controversias respecto a la verdadera eficacia del ajo como hipolipemiante. Mientras que algunos estudios categorizan fehacientemente su accionar, otros dan cuenta de efectos discretos o modestos que apenas superan al placebo. Vale aclarar que los primeros estudios realizados con extractos de ajo revelaban un incremento inicial de lípidos en sangre y menores depósitos de grasas en hígado al cabo de unas pocas semanas. Esto se interpretó como una movilización de lípidos desde el hígado hacia el torrente circulatorio en un primer momento, para luego iniciar una disminución plasmática con posterior eliminación por tracto intestinal principalmente.



A nivel sérico se pudo observar tras la administración de extractos secos de *ajo* a ratas, un descenso en los niveles de colesterol total y LDL-C (con incremento del HDL-C), y disminución en la cifra de triglicéridos. Estudios en animales han reportado que la actividad hipolipemiante se vincula principalmente al compuesto *disulfuro-dialílico (dialil-disulfuro),* un subproducto de la *alicina.* Esta actividad se llevaría a cabo por medio de una inhibición en la síntesis de lípidos y a un incremento en la eliminación de esteroles ácidos y neutros.
Otros estudios realizados con extractos de *ajo* solubles en agua, demostraron inhibir la síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos cuando fueron introducidos en hepatocitos de ratas. En bajas concentraciones, actúan inhibiendo los primeros pasos de la biosíntesis de *colesterol*, a nivel de la enzima *beta-HO-metil-glutaril-CoA reductasa.*

Respecto a algunos reportes en los cuales se asegura que la *alicina* puede inhibir la síntesis de colesterol, los mismos no pudieron ser comprobados *in vitro* a través de cultivos de células hepáticas de roedores. La actividad hipolipemiante también fue observada con el extracto añejado de *ajo* (AGE) administrado durante 2 semanas junto a una dieta de cereales a dos grupos de gallinas (unas con hiperlipidemia y otras con cifras lipídicas normales). Al finalizar el ensayo se pudo observar una reducción (de tipo dosis-dependiente) del colesterol total, LDL colesterol, apolipoproteína B y la actividad de *3-HO- metil-coenzima A reductasa*, en el primer grupo de gallinas.
De acuerdo con un ensayo clínico, a doble ciego, realizado a lo largo de 12 semanas, en individuos con hipercolestrolemia moderada, el agregado de extracto seco de *ajo* en los pacientes que previamente habían recibido aceites omega de pescado, logró reducir los niveles de LDL que se mantenían inalterados. En otro estudio randomizado a doble ciego, controlado con placebo, efectuado sobre pacientes con moderada hipercolesterolemia, la administración de cápsulas de extractos de *ajo* con cubierta entérica conteniendo 9,6 mg de *alicina* sumado a una dieta pobre en grasas, demostró luego de 12 semanas de tratamiento, disminuir las cifras de colesterol total y LDL-colesterol, a la vez que el HDL-colesterol lograba incrementos significativos *versus* el placebo. Sólo las cifras de triglicéridos no demostraron variaciones.
Sin embargo un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo, realizado con extractos de polvo deshidratado de *ajo* sobre 51 pacientes con hipercolesterolemia moderada, no arrojó resultados significativos, lo cual indicaría que dicho subproducto del ajo (polvo) no sería la forma más recomendada en estos casos. Un metanálisis efectuado sobre 19 trabajos randomizados a doble ciego, controlados con placebo, determinó que los extractos de *ajo* presentan un modesto efecto reductor del colesterol total, en relación al placebo y la dieta. Entre las formas galénicas destacan:

Polvos: La dosis es de 1-3 g/día. Se preparan como saborizantes para condimentos y comidas procesadas, como así también para el relleno de cápsulas o comprimidos con uso medicinal. En este último caso, los principales componentes de estos productos *(aliina* y *alicina)* son sumamente inestables y pueden deteriorarse a temperatura ambiental. Más de la mitad de la *aliina* se pierde durante la manufacturación mientras que la biodisponibilidad de la *alicina* resulta alterada. En algunos de estos preparados, se hace alusión a la *inodoribilidad* del producto, pero en muchos casos ello se debe a que están elaborados con muy pequeñas cantidades de *ajo* y por estar recubiertos con varias clases de revestimientos: *azúcar, gomalaca, cubiertas entéricas protectoras, etc.* Según la ESCOP, se recomiendan 3-5 mg de *alicina* (equivale a 1 diente de *ajo* y a 0,5-1 g de polvo de *ajo)* como profilaxis de arteriosclerosis. En afecciones respìratorios preconiza 2-4 g de polvo, 3 veces al día.

Tintura (1:5): 45 gotas, 2-3 veces al día. La ESCOP preconiza para el abordaje de procesos respiratorios 2-4 ml de tintura, 3 veces al día. Con el macerado de 25 g de dientes frescos en 60 ml de cognac, ron o solución hidroalcohólica (40%), se prepara "tradicionalmente" la *tintura de ajo.*

Ajo añejado: Se trata de un extracto hidroalcohólico de ajo fresco (20% p/v) mantenido durante 20 meses a temperatura ambiente, y que posteriormente es filtrado y concentrado a presión reducida y baja temperatura. El componente mayoritario es la S-alil-cisteína hallable en una concentración de 1,47 g/l.

Berenjena *(Solanum melongena* L.)

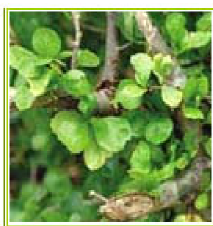
Esta especie comestible, originaria de la India y Birmania, crece en climas tropicales y subtropicales, haciéndolo de manera silvestre en China. Hoy se cultiva en prácticamente todas las latitudes cálidas y templadas del planeta. En América, el Estado de San Pablo (Brasil) es el mayor productor.
Respecto al efecto hipolipemiante, la misma fue anunciada en la década del 40' a través de estudios realizados en roedores por el Dr. Rolfo de Argentina, quien observó descensos de hasta el 50% en las tasas plasmáticas de lípidos en los animales alimentados con pulpa o mesocarpo de *berenjena*. A partir de allí se iniciaron nuevas investigaciones para confirmar ese resultado preliminar. En ese sentido, un estudio efectuado en ratas sometidas a una dieta conteniendo 1 % de extracto en polvo de hojas o frutos de *berenjena,* demostró una reducción en la absorción de *4-14-colesterol* de la dieta, siendo aún mayor la reducción observada en conejos. El estudio concluyó en ese momento que el efecto reductor en la absorción de colesterol se debería a la unión del extracto de *berenjena* con sales biliares, impidiendo así la acción absortiva de éstas.
En estudios sobre inducción de ateromatosis experimental en conejos, a mediano y largo plazo (2-4 semanas y 8-12 semanas, respectivamente), se pudo observar en los animales alimentados con berenjena una menor tasa de

depósito ateromatoso en cayado aórtico y aorta torácica con infiltrados edematosos parciales, respecto al grupo control. La actividad antiateromatosa, según los autores, podría ser atribuída a la presencia de ciertos compuestos enzimáticos del tipo *hidrolasas.* Cabe señalar también el efecto hipolipemiante proporcionado por la fibra dietaria, la cual se encuentra en abundante cantidad en la *berenjena*. Es de tener en cuenta que el consumo de fibras solubles (50 g/día) y totales (20 g/día) generan descensos estadísticamente significativos en el colesterol total.



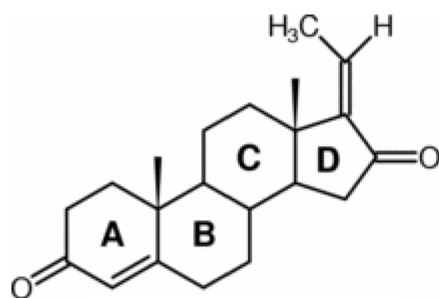
Un estudio realizado en ratas pudo demostrar que la fracción flavonóidea de extractos del fruto de *Solanum melongena* administrados en dosis de 1 mg/100 g de peso corporal diarios, evidenciaban una reducción de los niveles lipídicos tanto en animales alimentados con dieta normal como en aquellos con dieta rica en colesterol. Asimismo, un estudio efectuado en Brasil concluyó que conejos hipercolesterolémicos alimentados a lo largo de 4 semanas con jugo de *berenjena,* presentaban descenso de peso acompañado de un 30 % de descenso en los niveles hemáticos de colesterol LDL, un 19% en los niveles de colesterol total y reducción de la peroxidación lipídica en las paredes arteriales con efecto relajante en las mismas.
Los estudios demostraron un aumento en la actividad de la *HMG-CoA reductasa, lipoproteínlipasa* y *L-CAT plasmática,* en contraste con un descenso de la *glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.* Por otra parte, un significativo incremento en la concentración hepática y fecal de ácidos biliares, junto a un aumento de esteroles neutros también en materia fecal (observados en distintos estudios), resultan indicativos de un alto grado de degradación del colesterol. Un estudio muy similar efectuado en cobayos demostró que los extractos acuosos de *berenjena* (infusión de 700 g de cáscara, pulpa y semillas en 1.400 ml de agua, infundiendo durante 10 minutos) reducen los niveles lipídicos y disminuye el peso de los animales. Estos descensos son más notorios en los animales sometidos a dieta normal que aquellos que siguieron con una dieta hipergrasa.
No obstante, estos auspiciosos resultados preliminares, no pudieron ser confirmados a través de ensayos clínicos. Uno de ellos, efectuado en Brasil, sobre 38 pacientes hipercolesterolémicos, determinó que el suministro de una infusión de *berenjena* durante 5 semanas contínuas a 19 de ellos (los otros 19 correspondieron al grupo placebo) produjo un descenso en las cifras plasmáticas de colesterol total, LDL-colesterol y apolipoproteína B de manera leve y transitoria, alcanzando un descenso similar al de los pacientes que recibieron placebo, gimnasia y dieta hipograsa. No obstante, quienes cuestionan este resultado aducen que fue empleada berenjena deshidratada y hacen hincapié en la baja dosis sumnistrada a los pacientes, de tan sólo una infusión diaria.
Un estudio similar efectuado en 21 pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada, a lo largo de tres meses, demostró que la toma de un vaso de extracto de berenjena mezclado con jugo de naranja, no producía descensos significativos comparado al placebo, siendo además los mismos de menor cuantía que el evidenciado por estatinas. En este caso, ocurriría lo mismo que en el cuestionamiento anterior: la muy baja dosis de berenjena, sumado a su mezcla con jugo de naranja(?). Por último, otro ensayo clínico (n = 41), controlado con placebo, esta vez realizado con polvo del fruto (cápsulas de 450 mg), administrado dos veces diarias durante tres meses, produjo descensos del colesterol total y del LDL-C, pero en guarismos similares al grupo placebo.
En conclusión, habría que verificar cual es la mejor forma galénica de suministro de la berenjena, identificar el grupo de componentes activos más importantes, a efectos de poder purificarlos, y cuantificar la dosis diaria más efectiva, y ampliar el número de pacientes en los ensayos clínicos.
Entre las formas galénicas en que puede administrarse la berenjena cuentan la Decocción: a partir de los frutos al 2%. Se prescribe en base a 1 taza diaria en ayunas; Extracto Seco: Se dosifica a razón de 0,1 a 1 g por dosis, dependiendo los casos; *Polvo:* Para encapsular: 250 mg, tres veces al día; *Tintura:* 15 gotas diluidas en media copa de agua, 3 veces al día.

Falsa mirra o Gugul *(Commiphora mukul* Engl.).



Se trata de un árbol o arbusto perteneciente a la familia de las *Burseráceas,* que crece en India (en los estados de Assam y Bangladesh) y en la provincia de Sind, en Pakistán. Está muy emparentado con la llamada mirra verdadera *(Commiphora molmol).* La droga está constituida por la óleo-gomoresina exudada de la corteza del tronco, la cual presenta una coloración amarillenta pálida (pardo-rojiza al endurecerse), pudiendo fluir naturalmente o ser obtenida mediante incisiones realizadas en los canales resiníferos esquizógenos, para luego ser desecada al aire. En la fracción resinosa se hallan derivados esteroídicos *(gugulesteronas y gugulesteroles).*

Ensayos en perros y monos determinaron que la administracion por via oral de la gomoresina de *C. mukul* junto a extractos de *ajo (Allium sativum)* a lo largo de varias semanas de tratamiento, ejercen un efecto hipolipemiante significativo, comparado con grupos control. La acción conjunta de ambas especies demostró ser superior a la evidenciada por extractos de *C. mukul* en forma aislada. El suministro de extractos de *C. mukul* a conejos demostró revertir el descenso en la concentración de catecolaminas, como así también la actividad de la enzima *dopamina-β-decarboxilasa*, lo cual está asociado a los cuadros de hiperlipidemia. Experiencias posteriores realizadas en ratas demostraron el efecto preventivo del extracto etilacético de *C. mukul* sobre el incremento de colesterol y triglicéridos séricos luego del suministro de una dieta aterogénica durante varias semanas. Al respecto, las *gugulesteronas* (compuestos esteroidales de 21 y 27 carbonos) junto a ácidos aromáticos y no aromáticos, serían rersponsables de dicha actividad.



Gugulesterona E



Respecto a las *gugulesteronas*, las mismas demostraron *in vitro* un efecto antagonista frente a receptores de ácidos biliares, en especial sobre un receptor núcleo-hormonal usualmente activado por dichos ácidos, lo cual explicaría en parte la actividad hipolipemiante de la *gomorresina*. En uno de los primeros ensayos clínicos realizados con esta especie, se pudo constatar la actividad hipolipemiante de *C. mukul* sobre 20 pacientes con hiperlipidemia de diferente origen y magnitud. El extracto demostró disminuir la tasa de lípidos plasmáticos totales, colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y β-lipoproteínas séricas. Otro estudio clínico controlado *versus* placebo en 40 pacientes con hipercolesterlemia e hipertrigliceridemia demostró la efectividad de 4,5 g diarios de un extracto purificado de *gugulón*, administrado a lo largo de 16 semanas, evidenciándose un descenso del 21.75% en el colesterol total sérico y del 27.1% en la tasa de triglicéridos. El HDL-colesterol evidenció un incremento del 26%, con descensos muy significativos del LDL y VLDL-colesterol.
Un nuevo estudio, a doble ciego y controlado con placebo, efectuado sobre 61 pacientes con hipercolesterolemia de diferentes grados y orígenes demostró que la administración de 100 mg diarios de un extracto seco de *C. mukul* por vía oral a lo largo de 24 semanas, ejerce efectos hipolipemiantes significativos. Al respecto, el grupo tratado con *C. mukul* (31 pacientes) demostró disminución en los niveles de colesterol total del orden del 11,7%, del LDL-colesterol en un 12,5% y de triglicéridos en un 12%. Los niveles de HDL-colesterol no fueron modificados en ninguno de los grupos, en cambio el nivel de peróxidos lipídicos (indicativos de estrés oxidativo) disminuyó un 33% sólamente en el grupo que consumió *gugulón*. Por último, la combinación de un preparado de gomoresina de *gugulón* junto a una dieta hipograsa a lo largo de 36 semanas demostró efectos hipolipemiantes similares a drogas de síntesis (fibratos).
Ente los mecanismos de acción propuestos, de acuerdo con los ensayos realizados, la *gugulesteronas* actuarían activando enzimas lipolíticas, inhibiendo la síntesis hepática de colesterol y actuarían como antagonistas del receptor farnesoide X (implicado en el metabolismo del colesterol) y del receptor de los ácidos biliares (vinculado con la regulación de los ácidos biliares). Asimismo, activaría el receptor LDL hepático. La *mirra* por lo general es bien tolerada. En caso de emplear la tintura no diluida puede aparecer una ligera quemazón local y alteración del gusto. En dosis de 2-4 g puede originar irritación en riñones y diarrea.
Estudios en humanos con extractos secos de *C. mukul* evidenciaron escasos efectos colaterales. Entre los más destacados figuran cefalea, náuseas moderadas, eructos e hipo. No se debe administrar durante el embarazo ninguna de las especies de *mirra.* Tampoco durante episodios de metrorragias, hipertiroidismo, diarreas, insuficiencia hepática, ni a pacientes que estén recibiendo bloqueantes cálcicos, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

Dentro de las formas galénicas, conviene aclarar que la poca solubilidad en agua hace que la *mirra* se emplee preferentemente en forma de tintura (1:5) o polvo. Existen extractos estandarizados de 750 mg/cápsula, con valoración en *gugulesteronas* (2,5%).

Policosanoles

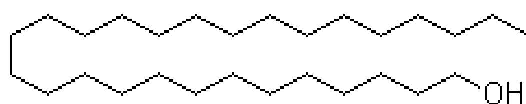
Se trata de alcoholes alifáticos, entre los cuales el más importante es el *policosanol (PPG)* obtenido de la caña de azúcar. Se trata de una mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores, obtenidos de la cera de la *caña de azúcar*, entre los que se destacan: el *1-octacosanol, 1-heptacosanol, 1- nonacosanol, 1-triacontanol, 1-dotriacontanol y 1-tetratriacontanol.* El término *cosanol* hace referencia a alcoholes de cadenas largas, que en el caso de los *policosanoles* alcanzan entre 22 y 38 carbonos. Todas estas sustancias fueron aisladas y purificadas a partir de la cera de la *caña de azúcar* a través de procedimientos químicos patentados, cuyos descubridores corresponden al principal país productor: Cuba. En la actualidad pueden obtenerse también de la cera de abejas.



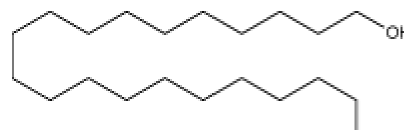
El *policosanol (PPG)* ha demostrado reducir los niveles séricos de colesterol total y LDL-colesterol de acuerdo con ensayos realizados en animales normocolesterolémicos, así como en animales con hipercolesterolemia endógena. La reducción de los niveles de colesterol en hígado, corazón y tejido adiposo ha sido demostrado en conejos, cerdos y pollos. De igual manera, se obtuvieron resultados positivos en voluntarios sanos y en portadores de hipercolesterolemia tipo II. Un descenso en los niveles de triglicéridos y un aumento en los valores de HDL-colesterol pueden observarse en estos pacientes, aunque no de manera constante.

El mecanismo de acción estaría focalizado en la inhibición de la síntesis de colesterol en la etapa final del pasaje de *acetil Co-A* a *ácido mevalónico* y el incremento del procesamiento receptor-dependiente de las LDL. Al respecto, un reciente estudio realizado en cultivo de fibroblastos determinó que el *policosanol* modula y a la vez disminuye la actividad de la enzima *HMG-CoA reductasa.* No obstante, habría que extrapolar estos resultados en modelos *in vivo* y realizar estudios farmacocinéticos para certificar con mayor exactitud el mecanismo de acción del *PPG*.

Se han observado mejorías en pacientes con arteriosclerosis que consumieron extractos de PPG, observándose reducción en los niveles de aterogenicidad debido a efectos antiagregantes y antitrombóticos comprobados en diferentes modelos experimentales. Los resultados evaluatorios de estudios clínicos randomizados, a doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con alta concentración plasmática de LDL-colesterol, determinaron los beneficios de la toma de 5-10-20 mg/día de *PPG* a lo largo de 6-8 semanas de tratamiento. Un reciente estudio efectuado en 45 voluntarios sanos (sin hiperlipidemia) a lo largo de un mes de tratamiento, determinó la ausencia de cambios significativos en los niveles de LDL y HDL-colesterol tras la toma de 20-40 mg/día de *PPG*. En cambio, en 45 individuos con elevados índices de LDL-colesterol, ambas dosis de *PPG* produjeron un 16 y 17% de disminución (respectivamente), con un modesto 5% de incremento de HDL-colesterol.



1-octacosanol



n-triacontanol

Otros dos estudios clínicos randomizados y controlados, efectuados sobre 48 pacientes con LDL-colesterol elevado y portadores de diabetes tipo II, determinó a lo largo de 12 semanas de tratamiento, que el suministro de 10 mg/día de *PPG* reduce significativamente los niveles de LDL-colesterol (30% en promedio) con incrementos del 25% de HDL-colesterol. De igual modo, la administración durante 12 semanas de 5 mg/día de *PPG* más dieta hipograsa a 244 mujeres post-menopáusicas con hipercolesterolemia tipo II, demostró reducir en un 18% el LDL-colesterol e incrementar en 17% los niveles de HDL-colesterol. Un grupo de mujeres que continuó durante otras 12 semanas, modificó favorablemente aún más los parámetros anteriores en un 7 y 12%, respectivamente.

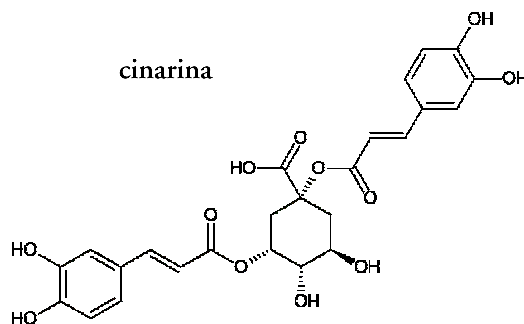
Similares resultados fueron observados en 437 sujetos con hipercolesterolemia tipo II junto con algunos de los siguientes factores de riesgo cardíaco: *hipertensión arterial, fumadores* o *antecedentes familiares de cardiopatía*. Los resultados del suministro de 5 mg/día durante 12 semanas determinó descensos en los niveles de LDL-colesterol del 18% e incrementos del HDL-colesterol del 16%.

Al continuar otras 12 semanas, los parámetros anteriores mejoraron en 26 y 28%, respectivamente. En pacientes ancianos con cardiopatía coronaria e hiperlipidemia, el suministro de 5-10 mg/día de *PPG* a lo largo de 6 meses de tratamiento produjo modificaciones significativas de la relación LDL/HDL-colesterol y reducción en la tasa plasmática de triglicéridos, con mínimas reacciones adversas.
En un estudio realizado en Argentina que incluyó 159 pacientes con hipercolesterolemia tipo II divididos en dos grupos, a los cuales se les administró durante las comidas principales 5 mg de *policosanol* (101 pacientes) y 10 mg (58 pacientes con cifras basales de colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos mayores a los del primer grupo). Tras 4 semanas de dieta y medicación se pudo observar que ambos grupos obtenían descensos significativos en todos sus parámetros, aunque algo mayores en los del segundo grupo. Esto sugeriría que las dosis de 10 mg. diarios serían más efectivas en el control de la hipercolesterolemia de tipo II.
Los estudios comparativos con *lovastatina* revelaron que el *PPG* aumenta algo más los niveles de HDL-colesterol aunque la disminución del nivel de colesterol total resulta levemente menor. Versus *pravastatina* (10 mg/día), el *PPG* (10 mg/día) reveló luego de 8 semanas de tratamiento, un descenso mayor de LDL-colesterol (19% contra 16%), un incremento superior de HDL-colesterol (18% contra 6%) y descenso de triglicéridos plasmáticos (14% contra 0 %). Estos estudios fueron realizados en 68 pacientes de 68 años de edad promedio. Respecto a estudios comparativos con *gemfibrozil* y *bezafibrato* se pudo determinar que el *PPG* resulta más eficaz en la reducción del colesterol total y LDL colesterol, pero menos eficaz en la reducción de triglicéridos. Un reciente estudio que comparó *policosanol* (10 mg/día) con *fluvastatina* (20 mg/día) a lo largo de 8 semanas en mujeres mayores de 70 años con hipercolesterolemia tipo II, evidenció una leve superioridad del *PPG* en la reducción del colesterol total, disminución del índice aterogénico e incremento de la fracción HDL-colesterol.

Alcachofa *(Cynara scolymus* L.)

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Compuetas, de aspecto externo parecido a los cardos, siendo originaria del norte de África y región mediterránea, y cuya distribución actual es en regiones de clima templado y subtropical. La droga está conformada por las hojas secas (preferentemente las del primer año), las cuales se recolectan antes de la floración, prefiriéndose las frescas para hacer infusiones y las secas para la elaboración de tinturas. En ese sentido, por expresión de las hojas frescas se obtiene un líquido que al desecarse permite preparar el extracto seco. Los capítulos carnosos o receptáculos florales inmaduros son los que se emplean como alimento, haciendo su aparición en el segundo año de evolución.





Las hojas contienen principios amargos entre los que destaca la *cinarina* (0,5%) presente en las hojas, tallos y raíz (no en los capítulos carnosos o alcachofas que se emplean como alimento). Se trata de un diéster proveniente de los *ácidos cafeico y quínico (ácido 1,3-O-dicafeoilquínico)*. Respecto a la acción hipocolesterolemiante atribuida a esta especie, estudios llevados a cabo en la Facultad de Medicina de Graz (Austria), evidenciaron resultados clínicamente satisfactorios al cabo de tres meses de tratamiento en pacientes tanto con cifras de colesterol elevadas (debido a diferentes tipos de hipercolesterolemias) como de triglicéridos. Al igual que lo observado con la urea, inicialmente se observó una elevación momentánea del colesterol por activación hepática (descarga tisular) para luego comenzar un descenso paulatino y sostenido.
Entre los mecanismos de acción propuestos, se ha señalado un papel bloqueador de la síntesis endógena de colesterol, al tiempo que aumentan su excreción vesicular por transformación en ácidos biliares.

En cultivos de hepatocitos de ratas, los compuestos *cinarósido* y *luteolina* demostraron una significativa actividad inhibitoria sobre la síntesis de colesterol. La promocionada actividad antiarteriosclerótica de la que goza la *alcachofa* es debida a su efecto preventivo sobre la oxidación del colesterol LDL, contribuyendo por medio de este efecto antioxidante, a disminuir los residuos lipídicos depositados en arterias. Al respecto, tanto el extracto acuoso como el extracto etanólico de hojas de *alcachofa* evidenciaron efectos antioxidantes en cultivos de células endoteliales y monocitos de ratas, al frenar la acción oxidativa de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral TNF-alfa y la oxidación de LDL-colesterol. De acuerdo con experiencias realizadas en 553 humanos, la administración diaria entre 60 y 1500 mg de *cinarina,* a lo largo de tres meses de tratamiento, contribuye a reducir las tasas plasmáticas de colesterol y triglicéridos en el orden del 11,5% y 12,5%, respectivamente. Sin embargo, existen trabajos en donde se pone en duda la efectividad de la *cinarina* en casos de hiperlipidemias familiares tipo IIa y IIb.
En lo que concierne a las formas galénicas de administración, la hidrosulibilidad de sus ácidos fenólicos facilita mucho su administración en infusión o tinturas. La *Infusión* se prepara con hojas frescas caulinares (no las brácteas comestibles), a razón de 10 g/l, dejando infundir durante 15 minutos, administrándo una taza antes de cada comida principal. La dosis de 50 g/l se estila en casos de hiperlipemias o como detoxificante hepático.
En forma de *Jugos (con las hojas frescas)* se administran hasta 50 cc./día. Como *Tintura* se prepara en base a 30 g de hojas en 100 cc de alcohol de 60°, administrándose a razón de 35 gotas después de las principales comidas. En forma de *Extractos Estandarizados* (en 2,5-15% de *ácidos cafeolilquínicos)*, la dosis es de aproximadamente 1 g diario.

Té Verde *(Thea sinensis* L.)



Existen muchas evidencias sobre el rol benéfico de los polifenoles del té verde como agentes hipolipemiantes. Entre sus acciones figura la actividad antioxidante inhibitoria de la peroxidación lipídica (mecanismo antiaterogénico), inhibición de la ácido-graso sintetasa (enzima fundamental en el proceso de lipogénesis), e incremento en la expresión del LDLR hepático y la actividad fibrinolítica (todo en base a las catequinas y polifenoles de las hojas). Estudios llevados a cabo en intestino aislado de cobayo evidenciaron que los polifenoles, catequinas y sus derivados forman complejos con las enzimas digestivas, disminuyendo la absorción de lípidos y azúcares. Asimismo forman complejos con la enzima *oximetil-transferasa* responsable de la destrucción de la *adrenalina*. De esta manera, la mayor cantidad de *adrenalina* circulante favorece la lipólisis en adipocitos.
A nivel del metabolismo lipídico los extractos de *té verde* han demostrado en ratas una actividad inhibitoria sobre la oxidación de lipoproteinas de baja densidad (LDL), reduciendo la acumulación de lípidos en aorta e hígado de ratones alimentados con una dieta aterogénica, a la vez que disminuye la tasa plasmática de lípidos totales, sin afectar los niveles de HDL-colesterol, lecitina y triglicéridos. Por su parte, el *galato de epigalocatequina* demostró en hígado de gallinas inhibir la síntesis de ácidos grasos. Los mismos parámetros lipídicos medidos en voluntarios humanos consumidores de *té negro* (también llamado *té rojo)* resultaron algo inferiores.
Estos resultados también pudieron ser verificados en humanos, en un estudio multicéntrico que abarcó 1.371 pacientes, los cuales consumían 10 tazas de *té verde* diario. Esta precisamente sería la cantidad diaria requerida para reducir el riesgo de enfermedades cardíacas y de hipercolesterolemia, de acuerdo con la estadística recogida por estos investigadores, en donde la prevalencia de enfermedades cardiovasculares era del 26 por mil respecto al 40 por mil del grupo que tomaba sólo 1-3 tazas diarias. No obstante, el tomar 1-3 tazas diarias reduce el índice de riesgo cardiovascular respecto a aquellos que directamente no toman *té verde*.
Otro estudio realizado en Japón que abarcó 14.000 personas saludables de ambos sexos (40-69 años) demostró los beneficios del consumo de *té verde* en la reducción del colesterol total plasmático con sólo 1 taza diaria. En cambio, el ascenso del HDL-colesterol y el descenso de triglicéridos plasmáticos no resultaron estadísticamente significativos. La actividad hipolipemiante del *té negro* (la misma especie pero con un proceso de fermentación mayor) pudo ser constatada a través de un estudio efectuado con 552 hombres mayores de 50 años a lo largo de 15 años de seguimiento. El estudio determinó que la ingesta de 5 tazas diarias reduce en un 69% la incidencia de ACV. Por último cabe consignar que en té verde no debe darse en presencia de gastritis o úlceras gastroduodenales. Lla actividad antioxidante tanto del *té verde* como del *té negro* no se modificarían con el agregado de leche, según un estudio llevado a cabo sobre 21 humanos sanos. Asimismo, el proceso de descafeinamiento del *té verde* no altera la concentración de compuestos polifenólicos.

Ispagul *(Plantago ovata* Forsk).

En líneas generales puede decirse que las plantas mucilaginosas cumplen un importante rol en la reducción del colesterol elevado. En ese sentido la alta cantidad de mucílagos (20-30%) en las semillas de esta especie fundamentan su inclusión en este apartado. En una prueba doble-ciego, se administró como suplemento dietario 10 g diarios de cáscara de la semilla de *P. ovata* a 6 personas normolipémicos y a 5 ileostomizados, durante 3 semanas. En otro grupo similar, se administró al mismo tiempo 10 g diarios de semillas de *P. ovata.* Al finalizar la prueba y luego de medidos los parámetros lipídicos en sangre se determinó que el *ispagul* no produjo ningún cambio en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos en los pacientes evaluados. En cambio los pacientes que recibieron la cáscara o cutícula en su dieta, presentaron descensos de un 6,4% en sus niveles de colesterol y de 9,3% en los de lipoproteinas. La excreción de ácidos biliares en las heces no se modificó en ningún grupo.



Con esta prueba se demuestra que la semilla sería más efectiva en promover un descenso del perfil lipídico en los pacientes, no estando esta reducción afectada por las pérdidas de ácidos biliares (que en su contenido presentan lípidos) en las heces. Las pérdidas ileales que pudieran existir en los pacientes ileostomizados serían compensadas por una absorción extra a través del colon. Recordemos que entre los mecanismos propuestos para el descenso del colesterol, los más importantes están relacionados con una interferencia en la reabsorción de los ácidos biliares, como así también en una interferencia del mucílago en la reabsorción intestinal de colesterol lo cual promueve su eliminación.

Otro estudio llevado a cabo en ratas con la cáscara de *P. ovata* (administrada al 5-10% en la ración diaria) determinó un descenso en los niveles de colesterol sérico a lo largo de 3 semanas de tratamiento, respecto a un grupo control. En cambio, el nivel de triglicéridos en sangre no observó cambios significativos. Un estudio reciente dio cuenta del efecto hipolipemiante de semillas de *P. ovata* (7,5-10 g/%) administradas a cobayos durante 4 semanas de tratamiento. Al finalizar el estudio se pudo observar un descenso del 34% en la concentración de triglicéridos y una reducción del 23% en el LDL-colesterol. El tratamiento demostró afectar la absorción de ácidos biliares (la eliminación de ácidos biliares fue tres veces superior a la del grupo placebo), sumado a una alteración en la metabolización del colesterol en hígado. En ese sentido, se pudo determinar que las semillas de *P. ovata* reducen la actividad de la *enzima LCAT (lecitina-colesrol-acil-transferasa),* aumentan la actividad catabólica de la enzima *colesterol-7-alfa-hidroxilasa* y reducen la actividad de la *3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa*, enzima limitante de la síntesis de colesterol.Dentro de las formas galénicas, se preconiza la *Decocción* de las semillas: 10 g en 200 cc de agua. Hervir 5 minutos. Administrar 2-3 veces al día.

Vid *(Vitis vinifera* L.)

Los compuestos polifenólicos presentes en el vino tinto también se han señalado por sus propiedades antioxidantes y antiateromatosas. En un modelo experimental de hipercolesterolemia experimental en conejos, los cuales recibieron 50 mg/k diarios de *proantocianidinas* por vía oral, durante diez semanas, se pudo observar una reducción del colesterol adherido a la capa de elastina de la arteria aorta. Por otra parte, las *proantocianidinas* demostraron experimentalmente elevar la cantidad de lipoproteínas de alta densidad (HDL), con disminución de la agregación plaquetaria. El *resveratrol* también ha sido señalado como agente hipolipemiante de acuerdo con experiencias hechas en roedores hiperobesos. Los grupos de animales que ingirieron durante tres meses *resveratrol* tuvieron, además, una mayor sobrevida respecto al grupo control. Esta fitoalexina se halla presente, además, en las nueces.

Olivo *(Olea europaea* L.)

Se trata de un árbol perennifolio, perteneciente a la familia de las *Oleáceas,* originario de la región mediterránea, siendo posteriormente introducido en otras latitudes. Se emplean medicinalmente la hoja y el aceite. La hoja contiene *secoiridoides* (6%), flavonoides, derivados triterpénicos, taninos y un principio amargo, entre otros.

Tanto los preparados elaborados con el polvo de las hojas como el *aceite de oliva* han demostrado en animales disminuir la fracción LDL del colesterol e incrementado la fracción HDL, lo cual redunda en beneficio para las patologías de origen cardiovascular. En este sentido los ácidos monoinsaturados del *aceite de oliva (ácido oleico)* cumplirían un rol muy importante, sin menospreciar el resto de ácidos grasos poliinsaturados (esenciales) que son minoritarios. El efecto antihipertensivo demostrado por las hojas de olivo aseguran un excelente producto medicinal para reducir los factores de riesgo cardiovasculares. Desde el punto de vista galénico puede utilizarse la *Infusión* (5%), a razón de 2-3 tazas diarias. En forma de *Extracto seco* (5:1), se suministran 0,3-1 g/día.

Proteína de Soja

Estudios efectuados en animales dieron cuenta que los aminoácidos *metionina* y *lisina* tienden a aumentar los niveles de colesterol, en tanto la *arginina* los disminuye. El análisis cualitativo de la *proteína de soja* determinó un menor nivel de *lisina* y *metionina* y una mayor cantidad de *arginina*, con respecto a la proteína animal. Una alta relación *argininia/lisina* puede disminuir la secreción de *insulina* y *glucagón*, con la consiguiente inhibición de la lipogénesis. Un metaanálisis efectuado sobre 38 estudios clínicos controlados (730 pacientes) concluyó que la sustitución de la proteína animal por la proteína de *soja* (47 g/día) resulta en una disminución significativa del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, sin afectar los niveles de HDL-colesterol. Estos resultados llevaron a la FDA a autorizar en los "claims" o prospectos de productos elaborados con este vegetal que la *proteína de soja* es útil para la prevención de dolencias cardíacas, recomendándose a tal fin la ingesta diaria de 25 g.

Referencias

- Abuirmeileh N.; Yu S.; Qureshi N.; Lin R. And Qureshi A. (1991). Supression of cholesterolegenesis by Kyolic® and S-allyl-cisteine. *FASEB J*. 5 (6): 8048.
- Adoga G. (1982). The mechanism of the hypolipidemic effect of garlic oil extract in rats fed on high sucrose and alcohol diets. *Biochem. Biophys. Res Comm.* 142: 1046-52.
- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Rep. Argentina.
- Anderson J.; Johnstone B.; Cook M. (1995). Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Engl. J. Med.* 333: 276-82.
- Aneiros E.; Calderón B.; Más R.; Illnait J.; Castaño G.; Fernández L.; Fernández C. (1993). Effect of succesive dose increases of policosanol on the lipid profile and tolerability of treatment. *Current Ther Res*. 54: 304-12.
- Aneiros E. et al. (1995). Effect of policosanol in lowering cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res*. 56: 176-82.
- Arjmandi B.; Sohn E.; Juma S.; Murthy S. and Daggy B. (1997). Native and partially hydrolized psyllum have comparable effects on cholesterol metabolism in rats. *J. Nutr*. 127 (3): 463-9.
- Arruzazabala M.; Carbajal D.; Mas R.; Molina V.; Valdés S. and Laguna A. (1994). Cholesterol lowering effects of policosanol in rabbits. *Biological Res*. 27: 3.
- Auer W.; Eiber A.; Hertkron E.; Hoehfeld E.; et al (1990). Hypertension and Hyperlipidemia: Garlic helps in mild cases. *British J. Clinic Pract.* 44 (69): 3-6.
- Ayesh R, Westrate J, Drewitt P, Hepburn P (1999). Safety evaluation of phytosterol esters. Part 5. Faecal short-chain fatty acid and microflora content, faecal bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy hormolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine. *Food Chem Toxicol.* 37:1127-1138.
- Baker V, Hepburn P, Kennedy S, et al. (1999). Safety evaluation of phytosterol esters. Part 1. Assessment of oestrogenicity using a combination of *in vivo* and *in vitro* assays. *Food Chem Toxicol.* 37:13-22.
- Calpe Berdiel L, Escola Gil J. and Blanco Vaca F. (2006). Phytosterol mediated inhibition intestinal cholesterol absorption is independent of ATP-binding cassette trasporter A1. *British J. Nutr*. 95: 1-6.
- Campolongo R.; Sandin D.; Barrios O.; et al. (1996). Eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol en pacientes con hipercolesterolemia tipo II: estudio abierto. *Prensa Médica Argentina*. 83: 665-672.
- Castaño G; Más R.; Nodarse M.; Illnait J.; Fernández L. y Fernández J. (1994). One year study of the efficacy and safety of PPG (5 mg. twice daily) in the treatment of type II hypercholesterolemia. *Current Ther. Res*. 56: 296.
- Castaño G. et al. (1999) Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelemia in older hypercholesterolemic patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 19: 105-16.
- Castaño G. et al. (2000). Effects of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. *Gynecol. Endocrinol.* 14: 187-95.
- Castaño G. et al. (2002a). Effects of policosanol on older patients with hypertension and type II hypercholesterolemia. *Drugs. Res. D*. 3: 159-72.
- Castaño G. et al. (2002b). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of policosanol in adolescents with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res*. 63: 286-303.
- Chang M. and Johnson M. (1980). Effect of garlic on carbohydrate metabolism and lipid synthesis in rats. J.Nutr 110: 931-8.
- Crespo N. et al. (1997). Effects of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypercholesterolemia. A pilot study. *Curr. Ther. Res*. 58: 44-51.
- Dixit V, Joshi S, Sinha R, Bharvava S, Varma M. (1980). Hypolipidemic activity of guggal resin *(Commiphora mukul)* and garlic *(Alium sativum* Linn.) in dogs (Canis familiaris) and monkeys (Presbytis entellus entellus Dufresne). *Biochem Exp Biol* 16 (4):421-4.

- Erdman J. (2000). Soy protein and cardiovascular disease. A statment for healthcare professionals from the Nutition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 102: 255-9.
- FDA. (1999). Food and Drugs Administration approves new health claim for soy protein and coronary heart disease. www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00980.htlm. October.
- Fernández F.; Illnait J.; Más R.; Castaño G.; Fernández L.; González M.; Cordoví N.; Fernández J. (1992). Effect of PPG on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. *Current Ther. Res*. 51(4): 568-75.
- Fernández J. et al. (2001). Comparison of the efficacy, safety and tolerability of policosanol versus fluvastatin in elderly hypercholesterolemic women. *Clin. Drug. Invest.* 21: 103-13.
- Fintelmann V. (1996). KlinischeBedeutung der lipidsenkenden und antioxidativen Wirkung von *Cynara scolymus*. Forschung und klinische Anwendung. Steinkopff Verlag. Darmstadt. Pp. 145-159.
- Fintelmann V. and Petrowicz O. (1998). Langzeitanwendung von Hepar-SL forte bei dyspeptischem Symptomenkomplex: Ergebnisse einer Beobachtunggsstudie. *Natura Med*. 13: 17-26.
- Gardner C.; Chaterjee L. and Carlson J. (2001). The effect of a garlic preparation on plasma lipid levels in moderately hypercholesterolemic adults. *Atherosclerosis*. 154 (1): 213-20.
- Gebhardt R. (1992). Inhibition of Cholesterol Biosynthesis by a Water Soluble Garlic Extract in Primary Cultures of Rat Hepatocytes. *Arzneimittel Forschung Drug Res.* 41: 800-4.
- Gebhardt R. (1995). Inhibition of Cholesterol Biosynthesis by garlic compounds. *Zeitschrift für Phytoterapie*. University of Tübingen, Germany.
- Gebhardt R. (1998). Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke extracts. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 286: 1122-28.
- Gelissen I.; Brodie B. and Eastwood M. (1994). Efectos de *P. ovata* (cáscara y semilla) sobre el metabolismo del esterol. Hospital Gral. de Clínicas de Gran Bretaña. *Amer. J. Clin. Nutr*. 59 (2):395-400.
- Guimarães P, Galvão A, Batista C, Azevedo G, Oliveira R, Lamounier R, Freire N, Barros A, Sakurai E, Oliveira J, Vieira E, Alvarez-Leite J. (2000). Eggplant *(Solanum melongena)* infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. *Braz J Med Biol Res.* 33(9):1027-36.
- Heckers H.; Dittmar K.; Schmahl F. and Huth K. (1977). Inefficiency of cynarin as therapeutic regimen in familiar type hyperlipoproteinemia. *Atheros*.26: 249-53.
- Hodgson J.; Puddey I.; Croft K.; Burke V.; Mori T.; Caccetta R. and Beiling L. (2000). Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation. *Am. J. Clin. Nutr*. 71 (5): 1103-7.
- Holub B. (1995). Effect of garlic and fish oil supplementation on serum lipid and lipoprotein levels in hypocholesterolaemic men. Zeitschrift für Phytotherapie. University of Guelph, Canada.
- Imai K. and Nakachi K. (1995). Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver disease. *Br. Med. J*. 310: 693-6.
- Kamanna V. and Chandrasekhara N. (1982). Effect of garlic on serum lipoproteins and lipoprotein cholesterol levels in albino rats rendered hypercholesterolemic by feeding cholesterol. *Lipids*. 17: 483-8.
- Kannar D.; Wattanapenpaiboon N.; Savige G. and Wahlqvist M. (2001). Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J. Am. Coll. Nutr*. 20 (3): 225-31.
- Kasuga S.; Uda N.; Kyo E.; Ushijima M.; Morihara N. and Itakura Y. (2001). Pharmacologic activities of aged garlic extract in comparison with other garlic preparations. *J. Nutr*. 131 (3s): 1080S-4S.
- Kawashima Y.; Ochiai Y. And Fujisaki Y. (1988). Clinical study of Kyoleopin for patients with hyperlipidemia. Shinryou to Shinyaku (Treat. New Med.) 26: 377-388.
- Keli S. et al.. (1996). National Institute of Public Health and Environmental Protection. Neederland. *Arch. Int. Med*. 156: 637-42.
- Lata S, Saxena KK, Bhasin V, Saxena R, Kumar A, Srivastava V (1991). Beneficial effects of *Allium sativum, Allium cepa* and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis--a comparative evaluation. *J Postgrad Med* 37 (3):132-5.
- Lawson L. and Hughes B. (1992). Characterization of Formation of Allicin and Other Thiosulfinates from Garlic. *Planta Med*. 58: 345-350.
- Ling W, Jones P. (1995).Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci.* 57:195-206.
- Liu L.; Yeh Y. (2001). Water-soluble organosulfur compounds of garlic inhibit fatty acid and triglyceride syntheses in cultured rat hepatocytes. *Lipids*. 36 (4): 395-400.
- López Luengo T. (2002). Plantas medicinales para el tratamiento de las hipercolesterolemias. *OFFARM* 21 (6): 138-143.
- Luo M. et al. (1997). Inhibition of LDL oxidation by green tea extract. *The Lancet*. 349: 360-1
- Malhotra S. and Ahuja M. (1971). Comparative hypolipidaemic effectiveness of gum guggulu *(Commiphora mukul)* fraction "A", ethyl-p-chlorophenoxyisobutyrate and Ciba-13437-Su. *Indian J. Med. Res*. 59: 1621-32.
- Más R. et al. (1999). Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin. Pharmacol. Ther*. 65: 439-47.
- Más R. et al. (2001). Effects of policosanol on lipid profile and cardiac events in older hypercholesterolemic patients with coronary disease. *Clin. Drug. Invest*. 21: 485-97.

- Menéndez R.; Fernández I.; Del Río A.; González R.; Fraga V.; Amor A.; Jiménez S. and Mas R. (1994). Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. *Biolog. Res.* 27: 199-203.
- Menéndez R.; Amor A.; Rodeiro I.; González R.; González P.; Alfonso J. and Mas R. (2001). Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch. Med. Res*. 32 (1): 8-12.
- Montini M.; Levoni P.; Angoro A. and Pagani G. (1975). Controlled trial of cynarin in the treatment of the hyperlipidemic syndrome. *Arzneimittelforschung*. 25: 1311-14.
- Muramatsu K.; Fukuyo M.; Hara Y. (1986). Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol fed rats. *J. Nutr Sci.Vitaminol*. 32: 613-22.
- Navarro Moll C. (2005). Antihiperlipemiantes de origen vegetal. *Revista de Fitoterapia* 6 (1): 11-26.
- Normé n L, Dutta P, Lia A, Andersson H. (2000). Soy sterol esters and beta-sitostanol esters as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr*. 71: 908-913.
- Omayda Torres A. ; Agramonty A.; Illnait J.; Más R.; Fernández L. and Fernández C. (1995). Treatment of Hypercholesterolemia in NIDDM with Policosanol. *Diabetes Card*. 18: 8.
- Pons P.; Rodríguez M.; Jiménez A.; Illnait J.; Mas R.; Fernández L. y Fernández J. (1993). Effects of policosanol in erderly hypercholesterolemic patients. *Current Ther. Res*. 53: 265.
- Pons P. et al. (1994). Effects of succesive dose increases of policosanol on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolemia and tolerability to treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 14: 27-33.
- Praca J, Thomaz A, Caramelli B. (2004). Eggplant *(Solanum melongena)* extract does not alter serum lipid levels. *Arq Bras Cardiol.* 82(3):269-76.
- Pristautz H. (1975). Cynarin in der moderne hiperlipämiebehandlung. *Wiener Medizinische Wechenschrift*. 49: 705-9..
- Qureshi N.; Lin R.; Abuirmeileh N. and Qureshi A. (1990). Dietary Kyolic (AGE) and S-allyl-cysteine reduces the levels plasma triglycerides, thromboxane B2 and platelet agregation in hipercholesterolemic model. In *Garlic in Biology and Medicine.* Nutritional International Co. PO. Box 50.632. Irvine CA.
- Romero A., West K., Zern T., Fernández M. (2002). The seeds from *Plantago ovata* lower plasma lipids by altering hepatic and bile acid metabolism in guinea pigs. *J Nutr* 132(6):1194-8.
- Silva G, Takahashi M, Eik Filho W, Albino C, Tasim G, Serri Lde A, Assef A, Cortez D, Bazotte R (2004). Absence of hypolipidemic effect of *Solanum melongena* L. (eggplant) on hyperlipidemic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 48(3):368-73.
- Singh R, Niaz M, Ghosh S. (1994). Hypolipidemic and antioxidant effects of *Commiphora mukul* as an adjunct to dietary therapy in patients with hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 8 (4):659-64.
- Soltero I.; Fuenmayor L.; Colmenares J. (1993). Estudio comparativo doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol vs. bezafibrato en pacientes con hiperlipidemias tipo II. *Arch. Venez. Farmacol. Terap.* 12: 71.
- Stagg G. and Millin D. (1975). The nutritional and therapeutic value of tea. A review. *J. Sci. Food Agric*. 26: 1439-59.
- Stevinson C.; Pittler M. and Ernst E. (2001). Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med*. 135 (1): 65-6.
- Tokunaga S, White IR, Frost C, Tanaka K, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, Zakouji H. (2002). Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Ann Epidemiol* 12(3):157-65.
- Torres O. et al. (1995). Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. *Diabetes Care*. 18: 393-7.
- Urizar N., Liverman A., Dodds D., Silva F., Ordentlich P, Yan Y, González F., Heyman R., Mangelsdorf D., Moore D. (2002). A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science* 296 (5573): 1703-6
- Verma S, Bordia A. (1988). Effect of *Commiphora mukul* (gum guggulu) in patients of hyperlipidemia with special reference to HDL-cholesterol. *Indian J Med Res* 87:356-60.
- Wang X. and Tian W. (2001). Green tea epigallocatechin gallate: a natural inhibitor of fatty-acid synthetase. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 288 (5): 1200-6.
- Wojicicki J.; Samochowiec L. and Kosmider K. (1981). Influence of an extract from artichoke on the level of lipids in serum of aged men. *Herba Pol.* 27: 265-8.
- Wu J, Xia C, Meier J, Li S, Hu X, Lala D. (2002). The hypolipidemic natural product guggulsterone acts as an antagonist of the bile acid receptor. *Mol Endocrinol* 16 (7):1590-7.
- Westrate J, Ayesh R, Bauer-Plank C, Drewitt P. (1999). Safety evaluation of phytosterol esters. Part 4. Faecal concentrations of bile acids and neutral sterols in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine. *Food Chem Toxicol.* 37:1063-1071.
- Yamaguchi Z.; Hayashi M.; Yamazoe H. et al. (1991). Preventive effect of green tea extract on lipid abnormalities in serum, liver and aorta of mice fed a atherogenic diet. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 97 (6): 329-37.
- Zapolska Downar D.; Zapolski Downar A.; Naruszewicz M.; Siennicka A.; Krasnodebska B. and Kolodziej B. (2002). Protective properties of artichoke *(Cynara scolymus* L.) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. *Life Scie*. 71 (24): 2897-08.

ALOPECÍAS



Introducción

El término ***alopecia*** fue acuñado por el dermatólogo francés Sabouraud (1864-1938) y deriva del griego *alopex* (zorra), por la característica de este animal que muda su pelo dos veces al año. Se define como la pérdida o caída de pelo de cualquier tipo y origen. En general, se admite que cada día se desprenden entre 80 y 100 cabellos. Solamente cuando esta cantidad es mayor y continuada, o no se observa la aparición de nuevo cabello, podemos sospechar de algún tipo de patología subyacente. Las alopecías representan el 8-9% de las consultas dermatológicas.

Clasificación

Se pueden clasificar en dos grandes grupos: cicatrizales y no cicatrizales. En las cicatrizales existe destrucción de los folículos pilosos debido a la formación de tejido cicatricial. Este hecho conduce a una calvicie permanente. Las no cicatrziales presentan pérdida temporal del cabello, con posibilidad de un posterior rebrote o recuperación. Las patologías más comunes en cada una de ellas son:

No cicatrizales

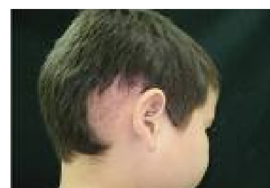
- Alopecia androgénica
- Alopecia areata
- Congénitas: atriquias, hipotricosis y genodermatosis.
- Efluvio telógeno
- Microtraumáticas
- Por déficit nutricional
- Por enfermedades sistémicas: endocrinas, autoinmunes.
- Por intoxicación por fármacos (quimioterapia, talio, etc).



Alopecia areata

Cicatrizales

- Traumatismos (quemaduras, radioterapia, cirugía).
- Infecciosas: micosis (tiñas), bacterianas y víricas
- Tumorales: Metástasis y tumores dérmicos.
- En enfermedades cutáneas y sistémicas: liquen plano, lupus, esclerodermia, dermatomiositis,
- Congénitas: Atriquias, hipotricosis y genodermatosis.



A. cicatrizal por *Microsporum canis*

Breve reseña fisiopatológica

El pelo es propio de los mamíferos. En su proceso evolutivo, el ser humano ha ido perdiendo el pelo que le cubría el cuerpo y que en la actualidad sigue cubriendo a otros primates. Existe una périda de cabello posnatal que es considerada fisiológica, y por ende, no se clasifica en este apartado.

El ciclo biológico del pelo consta de 3 fases:

Anagénica: se trata de una fase de crecimiento activo, con gran proliferación de la matriz. De duración variable, entre 2 y 5 años. En el caso de los neonatos, el cabello se encuentra en fase anágena, y al cabo de pocos días tiene lugar una conversión a fase *telógena* en la mayor parte de los folículos, lo que origina una pérdida considerable de cabello en las primeras semanas de vida.

Catagénica: Se detiene la multiplicación matricial y por tanto el crecimiento. El bulbo se ensancha y se llama "clava". Dura de 2 a 3 semanas.

Telogénica: El bulbo se retrae por fibrosis, ascendiendo. El tallo pierde su adherencia al folículo y el pelo cae. Dura unos 3 meses, con gran variabilidad. Posteriormente comienza de nuevo en el mismo folículo la actividad anagénica que crea un nuevo pelo.

Alopecía androgénica

Es la alopecía más común (llamada también calvicie común) siendo su frecuencia de un 89% en hombres y 11% en mujeres. Setrata de un proceso fisiológico en el cual se produce la transformación progresiva del pelo terminal del cuero cabelludo en pelo velloso (no es caída del pelo en el estricto sentido de la palabra). Desde el punto de vista histológico se incrementa la proporción de folículos en fase telógena. Ello ocurre debido a dos factores principales: ***genéticos*** (carácter autosómico dominante) y ***hormonales***.
En el factor hormonal existe un pasaje acelerado de testosterona a su metabolito activo, la 5 alfa-dehidrotestosterona (DHT), por acción de la enzima 5 alfa-reductasa (mecanismo similar al desarrollado en hipertrofia benigna de próstata). La acumulación de DHT produce en el cuero cabelludo el paso de pelo terminal a velloso. Lo contrario sucede en la pubertad con el pelo sexual, que pasa de velloso a terminal por acción androgénica.
Otros factores a considerar son: deficiencias alimenticias (déficit de aminoácidos, minerales y vitamínicas), el estrés y la fatiga. La alopecía androgénica puede iniciarse desde temprana edad (pubertad), afectando prodrómicamente la línea frontoparietal, seguido de aclaramiento del vértex (tonsura). Presenta ocho estadíos, siendo el octavo el más avanzado (calvicie hipocrática), con pelo en las regiones supraauriculares y occipital inferior. En las mujeres sigue el patrón de aclaramiento difuso con mantenimiento de la línea frontotemporal.

Alopecía por Fármacos

Existen una gran cantidad de fármacos capaces de generar alopecía y que deben ser muy tenidos en cuenta durante la consulta profesional:

Albendazol	Antihelmíntico
Allopurinol	Antigotoso
Amiodarona	Antiarítmico
Andrógenos	Anabólicos
Anfetaminas	Adelgazantes / estimulantes
Anticoagulantes	Antitrombóticos
Anticonceptivos orales	Control natalidad, emenagogos
Bromocriptina	Enf. Parkinson
Captopril	Antihiperetensivo
Cimetidina	Antiácido
Clofibrato	Hipolipemiante
Enalapril	Antihipertesnsivo
Fluoxetine	Antidepresivo
Gentamicina	Antibiótico
Ibuprofeno	Analgésico
Levodopa	Parkinson
Litio	Sdre Bipolar
Penicilamina	Antiartrítico
Tamoxifeno	Tratamiento oncológico
Valproato sódico	Anticonvulsivante



Tratamiento Convencional

En el año 1980 han aparecido los primeros tratamiento tópicos siendo el minoxidilo (2 al 5%) el principal producto, el cual demostró alargar la fase anagénica folicular activando la prostaglandina sintetasa-1 folicular con acción citoprotectora. Los resultados con dicho producto han sido parciales, siendo así que en el año 1992 surgen los tratamientos antiandrógenos específicos, como fue el caso del *finasteride,* una sustancia empleada en hipertrofia benigna de próstata, el cual actúa como inhibidor de la 5-alfa-reductasa II, que permite descender los niveles de DHT. En las alopecías femeninas se se emplean antiandrógenos como el *acetato de ciproterona* combinado con *etinilestradiol*, así como otro antiandrógenos como la *espironolactona* y la *flutamida*, esta última indicado también en el tratamiento del síndrome SAHA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia). Puede ayudar el uso de cistina, ácido pantoténico y vitamina A.

Tratamiento Fitoterápico

Palmito de la Florida *(Serenoa repens* Bart.).

Los compuestos lípido esterólicos de sus frutos o bayas han demostrado una importante actividad inhibitoria sobre la enzima 5-alfa-reductasa, evitanmdo el pasaje de testosterona a DHT, mecanismo de acción que lo emparentaría al finasteride. Un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, demostró los beneficios del suministro del extracto lípido esterólico en pacientes entre 23-64 años con alopecía androgénica (leve a moderada), con un 60% de eficacia en promedio. Por otra parte, el efecto antiandrogénico demostrado por esta especie resulta útil en los casos de hiperandrogenismo (como ser el hirsutismo), siendo incluso mejor que el proporcionado por *cimetidina* o *acetato de ciproterona,* al no poseer efectos colaterales.



El efecto antiandrogénico pudo ser constatado en ratas castradas las cuales fueron tratadas con dosis orales de 150-300 mg del extracto durante 10 días consecutivos.

Ortiga *(Urtica dioica* L.)

El mecanismo inhibitorio sobre la enzima *5-alfa-reductasa* sumado al efecto vasoactivo de los pelos urticantes jugarían un importante papel en los tratamientos de alopecía. Los altos contenidos en sales minerales, en especial *hierro* y *silicio*, son muy útiles en la corrección de trastornos de faneras, como es el caso de la fragilidad capilar. La decocción (50-100 g/l hirviendo 30 minutos) o la infusión (25 g/l) pueden emplearse en uso externo (fricciones en cuero cabelludo, compresas, colutorio, etc).

Cebolla *(Allium cepa* L.)

En un estudio clínico efectuado en 46 pacientes (divididos en dos grupos) se pudo observar que la aplicación tópica de jugo de *cebolla* crudo en zonas de alopecía areata (2 veces por día, durante 2 meses) produjo un crecimiento capilar del 86,9% a las 6 semanas de tratamiento, respecto al 2% observado en el grupo placebo. El mayor índice de crecimiento capilar fue observado en el grupo de hombres.

Biznaga *(Ammi visnaga* L.)

La *visnagina* (furanocromona) ha sido empleada en tratamientos para la calvicie en forma de loción, tratando de aprovechar el efecto vasodilatador sobre la microcirculación local, debiéndose tomar los recaudos necesarios a efectos de evitar fenómenos de fotosensibilidad.

Jaborandí *(Pilocarpus jaborandi* Holms)

La capacidad de penetración transdérmica de la *pilocarpina (Pilocarpus jasborandi)* a través de métodos como la iontoforesis entre otros, permitió observar una mayor apertura de la porosidad de la piel y un incremento de la circulación zonal del cuero cabelludo. En este sentido se emplea el extracto glicólico (2-5%) para elaborar lociones o champúes anticaída capilar.

Otros

Productos cosméticos en base a avena *(Avena sativa)*, ginseng *(Panax ginseng)* y cajú *(Anacardium occidentale)* demostraron reforzar del bulbo capilar. El poder rubefasciente local que produce la *capsaicina* de la cayena *(Capsicum sp)* es aprovechado para la elaboración de lociones capilares en base a *tintura de cápsico.*

La semilla de *fenogreco (Trigonella foenum-graceum)* contiene una composición proteica con un alto contenido en los aminoácidos *lisina, 4-hidroxiisoleucina, arginina, histidina* y *triptofano* que la hacen útil como fortalecedor capilar. Al respecto, se ha registrado en Alemania una patente en base a un producto elaborado con *trigonelina de fenogreco* más *biotina*, extracto de la semilla de *castaño de Indias* y extracto de raíz de *ginseng*, como revitalizante y estimulante del crecimiento capilar.
Con una acción parecida, se emplea también el *abrotano macho (Artemisia abrotanum)* cuyo aceite esencial es tonificante y antiséptico capilar. Se emplea la infusión de la planta entera (5%) para fricciones, dos veces al día. Los compuestos estrogénicos presentes en la *salvia (Salvia officinalis)* junto al alto tenor en *ácido rosmarínico* de sus hojas (también presente en el romero), ejercerían un efecto fortalecedor capilar concordante con sus usos populares. Se emplea a tal fin la tintura (en relación 1/5, en alcohol de 40º) y se aplica en forma de fricciones dos veces al día.
Respecto al *romero (Rosmarinus officinalis)*, se utilizan popularmente las sumidades floridas en forma de decocción, a razón de 30-40 g/l, hirviendo 10 minutos y luego de entibiado, aplicar en friegas sobre el cuero cabelludo. Los aceites esenciales y el *ácido rosmarínico* le confieren a esta planta una acción estimulante y tónica del bulbo capilar. Por último, el *feniletilsenevol* presente en los *berros (Nasturtium officinale)* en aplicación externa se emplea bajo la forma de loción capilar para detener la caída del cabello. Al respecto, en Alemania existe un producto comercial denominado Celerit®.

Nutientes
Las dietas pobres en nutrientes han demostrado generar una mayor fragilidad capilar, de ahí que la implementación de formulaciones con determinados minerales, oligoelementos, aminoácidos y vitaminas pueden coadyuvar en el tratamiento. De los minerales más importantes empleados por la industria cosmética figuran el hierro, fósforo, yodo, magnesio y sílice.
La idea de administrar estos nutrientes es la de aumentar el metabolismo celular del folículo pilosebáceo a efectos de estimular la síntesis de ADN, y reforzar la producción de las estructuras queratínicas del cabello. Con este fin se han utilizado algunas vitaminas, en especial la B6 (piridoxina), el ácido pantoténico (B5) y sus derivados (pantenol), la biotina y la vitamina H, así como los tioaminoácidos (cisteína). Existen también compuestos biológicos (líquido amniótico, extractos de placenta, de timo, etc.), que podrían desempeñar una función parecida.

Pitiriasis Capilar (Caspa) - Seborrea

Sabemos que piel se renueva constantemente y las células muertas del cuero cabelludo se desprenden conformando escamas que reciben el nombre de caspa. Se trata de un proceso fisiológico que ocurre en todas las personas, pero cuando la descamación es excesiva es allí donde se convierte en un problema cosmetológico.
En algunos casos, la caspa es debida a la sequedad del cuero cabelludo, que puede estar causada por lavados repetidos del cabello con champús agresivos. Otras veces obedece a micosis por dermatofitos (tiña capitis), psoriasis (a veces como única localización de esta enfermedad), o dermatitis seborreica (o eczema seborreico). Esta última puede ser leve y causar sólo problemas en invierno, o ser tan grave que produce descamación en otras zonas del cuerpo, y durante todo el año.
Lo más recomendado en estos casos es el *aceite de Cade (brea de enebro)* proveniente de *Juniperus communis,* al 10% en emulsión. Presenta propiedades antisépticas, antiseborreicas y es de especial utilidad en procesos que cursan con placas hiperqueratósicas. Por ello se recomienda para aprovechar el efecto queratolítico y antimicótico. Se emplea en forma de shampú y lociones. Otro producto interesante es el *aceite de melaleuca (Melaleuca alternifolia)*. La eficacia observada de este aceite en forma de loción o shampú ha sido evidenciada en casos de caspa y seborrea, lo cual estaría determinado por su actividad antimicótica.
Los ácidos grasos que contiene el *aceite de jojoba (Simmondsia chinensis)* se encuentran esterificados con alcoholes grasos de cadena lineal, por lo que puede clasificarse como una cera líquida. Los ésteres lineales brindan una muy buena penetración y suavidad sobre las estructuras de piel y cabello. De esta manera presenta una buena miscibilidad con el sebo y fácil penetración cutánea, lo cual es aprovechado en los tratamientos capilares para combatir la seborrea. Cuando se aplica, forma una película fina que impide la pérdida transepidérmica de agua, sin bloquear el transporte de gases. Luego difunde a través de la capa córnea integrándose a los lípidos intracelulares, reduciendo aún más la pérdida de agua.

ACNÉ



Introducción

Uno de los motivos de mayor consulta a los especialistas en piel es indudablemente el *acné*. Se trata de una condición inflamatoria de la piel caracterizada por erupciones cutáneas alrededor de los folículos pilosos, principalmente de cara y tórax. Se presenta con mayor frecuencia en los adolescentes, aunque puede ocurrir a toda edad. Inicia generalmente en la pubertad y puede continuar por muchos años. Tres de cada cuatro adolescentes presentan cierto grado de acné durante su desarrollo, estando ello vinculado fundamentalmente a cambios hormonales que estimulan las glándulas sebáceas de la piel.

Fisiopatología

El acné es causado por la actividad excesiva de las glándulas sebáceas de la piel (producto de un incremento en el estímulo hormonal) lo cual lleva a un cuadro de irritación (con la presencia de muchas células córneas muertas en su interior) y a una posterior obstrucción del poro o abertura del folículo piloso. Como corolario final, existe un incremento de bacterias en su interior capaz de producir la infección local.

Tipos de Acné

Acné leve: Conformado por una serie de puntos blancos o *comedones cerrados* en los poros obstruidos y *puntos negros* o *comedones abiertos* (también conocidos como *espinillas*, se trata de poros obstruidos que se abren en la superficie de la piel). El comedón cerrado es difícil de visualizar y se aprecia como una sobreelevación cutánea blanco-amarillenta. El comedón abierto suele ser plano o aparecer como una pequeña elevación dura de color negro debido a la acumulación de melanina.

Acné inflamatorio: De curso moderado o grave, incluye puntos blancos y puntos negros más *pápulas* (áreas enrojecidas sobreelevadas) y *pústulas* (pequeñas elevaciones de la piel que contienen pus). La pápula representa una evolución del comedón, en especial, del comedón cerrado. Los abiertos pueden darlo siempre que el propio paciente apriete o manipule la zona. Suelen medir entre 1-4 mm. En cuanto a la pústula, se puede decir que es una evolución de la pápula, que se eleva sobre la superficie de la piel, pudiendo generar dolor y prurito.

Acné nodular: Representado por nódulos sólidas que infiltran la parte profunda de la dermis generando frecuentemente dolor local. Pueden desarrollar una infección adicional, con drenaje de pus al exterior, y en la medida que no se haga tratamiento, dejan cicatriz.

Factores asociados

En el desarrollo de esta enfermedad podría desempeñar un papel la herencia. Todo lo que tenga que ver con la manipular, apretar o rascar las lesiones terminan empeorando e infectando el cuadro. No es conveniente llevar ropa muy ajustada, ni afeitarse sobre la zona afectada. Las dietas hipergrasas e hiperhidrocarbonadas (dulces refinados) pueden empeorar el cuadro, pero no está comprobado que lo generen. Algunos medicamentos también pueden condicionar el cuadro: *glucocorticoides, esteroides androgénicos* y *litio,* por ejemplo.

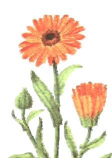
Tratamiento Convencional

Los tratamientos **tópicos** incluyen preparados con *ácido salicílico, resorcinol, peróxido de benzoilo* o *ácido láctico*. Existen medicamentos que incluyen preparados tópicos más potentes, antibióticos, isotretinoína (para las formas más graves) y anticonceptivos orales para mujeres. No obstante, los resultados son relativos.

Tratamiento Fitoterápico

El objetivo de tratar esta afección se centraliza fundamentalmente en frenar la hipersecreción sebácea, normalizar la queratinización a nivel folicular, combatir el componente infeccioso y administrar una correcta dieta e hidratación. La utilización de drogas vegetales de tipo depurativas o drenadoras fue uno de los pilares en los que se basaron los primeros enfoques terapéuticos naturistas. También resulta de utilidad la administración de especies con acción antiandrogénica. Las especies que han demostrado su utilidad en casos de acné son las que a continuación se mencionan:

Caléndula

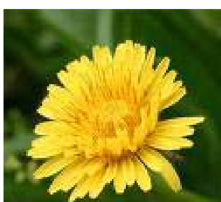


La caléndula *(Calendula officininalis)* en combinación con la acción antiséptica del *gualanday,* ha demostrado mejorías significativas en numerosos casos de acné juvenil. Sobre 44 pacientes testeados a través de un ensayo clínico simple efectuado en un centro hospitalario de Colombia, el 41% obtuvo resultados excelentes, el 48% resultados buenos, el 5% resultado regular o escaso y el 5% restante no obtuvo mejoría alguna.

Melaleuca

El aceite esencial de *melaleuca (Melaleuca alternifolia)* administrado tópicamente en forma de gel al 5%, demostró ser tan o más efectivo que las lociones de *peróxido de bencilo* (5%) en un estudio clínico, randomizado, a simple ciego, sobre 124 casos de acné de grado leve a moderado. Si bien el *peróxido de bencilo* demuestra una acción más rápida, su efecto beneficioso no fue tan intenso ni duradero como el del aceite de *melaleuca,* demostrando además mayores casos de efectos colaterales o intolerancia al producto.

Diente de león



Las hojas de *diente de león (Taraxacum officinale)* resultan útiles en algunos cuadros de acné, habida cuenta de su alto contenido en *zinc*, a lo cual se suma la abundancia en ácidos grasos insaturados que presentan las flores. En ese sentido el *ácido linoleico* se constituye en agente quelador de los iones *zinc*, lo cual facilita la penetración de este oligoelemento en la dermis. Asimismo, la planta es rica en iones ferroso que caracterizan por inhibir la protoporfirina queladora de *zinc* hallada en agentes bacterianos que bloquean el paso cutáneo de dicho oligoelemento.

Jojoba

Por vía externa, se ha podido comprobar la acción emoliente y lubricante del aceite de *jojoba (Simmondsia sinensis)*, útil para la piel y el cabello, siendo sus componentes activos ácidos grasos insaturados (C_{20} – C_{22}). Algunos estudios han demostrado la utilidad del aceite de *jojoba* en las lesiones rezumantes de comedones acneicos. Desde el punto de vista galénico se emplea el aceite al 2-10% para la elaboración de lociones, máscaras, cremas y jabones.

Otras Especies de Interés

La aplicación local del zumo extraído de la *albahaca* *(Ocimum basilicum)* ha aportado efectos beneficiosos en casos de *Acné vulgaris,* en un ensayo clínico simple efectuado en India sobre 25 pacientes. Los compuestos estrogénicos presentes en el *lúpulo* *(Humulus lupulus)* podrían cumplir un rol benéfico en esta patología. Al respecto, el extracto metanólico de *lúpulo* presenta *in vitro* una alta afinidad (de tipo competitiva) con los receptores estrogénicos alfa y beta. Se suele emplear el extracto glicólico al 1-2% en forma de gel, crema, o loción.Se ha señalado también la utilidad del *aceite de onagra* *(Oenothera biennis)* en acné, comprobándose una reducción en la necesidad de empleo de agentes antihistamínicos, antibióticos y corticoides. Se administra en forma interna, o tópica. En este último caso se pueden elaborar emulsiones (O/A al 5%). Para champúes, lociones y cremas se emplea el aceite al 2-3%. A través del empleo de extractos de *agnocasto* *(Vitex agnus-castus)* se han mencionado algunas mejorías en cuadros de acné.

Arcilla
La *arcilla* tembién puede resultar un buen recurso terapéutico en casos de acné, para ser aplicado en forma de cataplasma. Entre sus virtudes destacan su poder mineralizante, su capacidad para equilibrar el pH cutáneo, su acción cicatrizante derivada del *silicato de aluminio* y su carácter absortivo de impurezas cutáneas. En los comercios existen tres clases de arcilla: la *verde* (la más eficaz), la *rosa* (muy utilizada en cosmética) y la *blanca (caolín)* reservada a las personas alérgicas. Se coloca la arcilla verde en un recipiente no metálico y se le coloca un poco de agua poco mineralizada. Se la deja reposar unas horas y una vez que su consistencia sea pastosa, se pincela sobre las zonas acneicas. Ya seca la aplicación, enjuagar la pasta y verter sobre la misma un poco de jugo de limón.

Eczema atópico



Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que cursa por brotes. Afecta fundamentalmente a niños y adolescentes. En casos de eczema atópico se ha detectado a nivel plasmático que los pacientes presentan de manera hereditaria una baja tasa de la enzima *-6-desaturasa* lo cual interfiere con el pasaje de *ácido linoleico* a *-linolénico.* En un estudio doble-ciego controlado con placebo se pudo constatar que la administración de este último ácido (presente en la borraja y la onagra) reduce de manera significativa los fenómenos subsecuentes derivados de esta afección, en especial el prurito.
De un metaanálisis surgido a través de la revisión de 10 estudios clínicos randomizados a doble ciego, versus placebo (sobre un total de 200 pacientes con eczema atópico), se pudo constatar que a lo largo de tres meses de tratamiento la dosis adecuada para manejar este tipo de afección con resultados clínicamente significativos se encuentra entre los 160-320 mg diarios de ácido gamma-linolénico en niños (1-12 años de edad) y entre 320-480 mg en los adultos. El producto ensayado en todos estos casos fue el *Epogam®.*

Psoriasis

Es una afección cutánea que provoca irritación y enrojecimiento de la piel. Esta enfermedad caracteriza por presentar un recambio acelerado de células en la piel, lo cual genera una ampliación de la capa de células de la epidermis, las que terminanse descamándose en modo excesivo. Debe tenerse en cuenta que la migración de una célula desde las capas profundas de la piel hacia la superficie debe ocurrir una vez al mes. Cuando este proceso de recambio se hace intensivo, origina el cuadro que estamos describiendo. Este trastorno puede afectar a las personas en cualquier edad, aunque comúnmente comienza entre los 15 y 35 años.
Su inicio puede ser repentino o gradual y en muchos casos remite para luego reactivarse repetidas veces con el paso del tiempo. Habría un contexto hereditario de trasmisión de padres a hijos, y en su fisiopatología crece día a día la presunción de tratarse de un fenómeno autoinmune. Las zonas más afectadas suelen ser codos, rodillas, espalda, cara y cuero cabelludo.

Clasificación

Eritrodérmica: Produce un intenso enrojecimiento en vastas áreas de la piel.
En gotas: Caracteriza por la aparición de pequeñas manchas rosado-rojizas en la piel.
Inversa: El enrojecimiento e irritación de la piel ocurre en las axilas, la ingle y entre la piel superpuesta.
Pustular: Determinada por ampollas blancas rodeadas de piel rojiza e irritada.
En placa: Es el tipo de psoriasis más frecuente. Genera placas rojizas y gruesas, cubiertas por escamas plateadoblanquecinas.





Tratamiento
Al no conocerse exactamente la etiología de esta enfermedad (autoinmune?, multifactorial? o psicosomática?), los tratamientos fitoterapéuticos suelen estar encaminados a la realización de un abordaje integral del paciente. Desde la óptica de la medicina naturista, se ha preconizado desde antiguo la alimentación sana como recurso exento de toxinas que puedan depositarse en piel o que puedan conllevar a un mal funcionamiento hepático. La alimentación a predominio vegetariana cumpliría con la premisa de preservar el funcionamiento hepático y suministrar fibras para una correcta evacuación intestinal eliminadora de toxinas. El consumo de cereales integrales (*arroz, trigo, cebada, avena, mijo,* etc) resultaría útil por el aporte en fibras. Los aceites Omega-3 y Omega-6 también resultan un buen aporte nutricional para el abordaje de la psoriasis, como así también la *Vitamina D3*.
La hidratación es esencial para el normal funcionamiento del *manto* o *film hidrolipídico de superficie* que recubre la capa córnea, como así también del metabolismo del tejido colágeno (*elastina* fundamentalmente). Tomar 2 litros y medio de agua diarias, aplicar baños termales (aguas sulfuradas) y/o baños de mar son un excelente complemento. La exposición al sol mejora mucho la piel de estos pacientes. Hacerlo en horarios no pico y de forma gradual. También puede ser muy útil la aplicación selectiva de una *fototerapia UV tipo A* la cual coadyuva a inhibir la multiplicación celular sobre la piel.

Calahuala *(Polypodium leucotomos* Poir.)
Se trata de un helecho perenne epífito (rara vez terrestre) oriundo de Centroamérica, extendiéndose su hábitat desde México hasta Sudamérica (Bolivia y Brasil). Crece silvestre en sitios sombreados y húmedos, sobre troncos de palmeras, árboles de encino, en el suelo o sobre rocas cubiertas de musgo, en una altitud que va desde los 1.200 a los 2.200 metros s.n.m. En la actualidad existen extensas plantaciones de *Polypodium leucotomos* en la región centro-norte de Honduras (Lago de Yojoa) y otras en Guatemala. La droga vegetal está constituida por el rizoma.



La *calaguala*, en su *modus operandi*, actuaría modificando favorablemente el curso de las alteraciones de mediadores inmunológicos que se han visto alterados en cuadros de psoriasis. En varios estudios randomizados, a doble ciego *versus* placebo, el extracto del rizoma de *calahuala* (Anapsos®) administrado por vía oral en dosis entre 80-720 mg/día, evidenció a lo largo de seis meses de tratamiento, mejorar el curso clínico-estético de pacientes con psoriasis respecto a tratamientos convencionales. Incluso cuando se administran extractos acuosos (infusiones) de *P. leucotomos* se observa un incremento del número de células CD8+ (linfocitos supresores/citotóxicos) en sangre periférica.
Estos cambios, observados en pacientes psoriásicos, podría explicar la mejoría clínica evidenciada en esos casos. En el caso de la administración de Anapsos® (extracto del rizoma de *calahuala)* en forma oral, a razón de 5 cápsulas diarias sobre 36 pacientes psoriásicos, se pudo comprobar que el producto produce una regulación del cociente CD4/CD8, así como de las citoquinas alteradas (INF-γ e IL-1β), en particular en la psoriasis vulgar, psoriasis palmo-plantar y psoriasis invertida, procesos en los cuales estos factores juegan un papel inflamatorio/proliferativo muy acentuado. A su vez, el producto normalizó la maduración de los queratinocitos hiperactivados. El extracto lípido-hidrosoluble del rizoma Se administra a razón de 300-1000 mg/día, repartidos en 3 tomas. En forma de ***Infusión*** se administran 20 g del rizoma en medio litro de agua hirviendo. Tomar 2-3 tazas al día.

Aloe vera L.
El gel presente en las hojas del aloe tendrían efectos benéficos en psoriasis. Al respecto, en un ensayo clínico efectuado sobre 60 pacientes psoriásicos con una evolución promedio de 8 años, la administración tópica a 30 de ellos de un extracto de *aloe* al 0,5%, 3 veces al día, 5 días a la semana durante 1 mes, produjo mejorías clínicas significativas, respecto al grupo placebo que recibió una crema con aceite de castor y aceite mineral. En uso externo el aloe se emplea al 2% - 5% para la preparación de geles, leches o cremas a partir de las hojas. En forma de extracto glicólico o glicerolado (5-10%) en emulsiones O/A, geles y jabones.

Crisarobina
La *crisarobina* es el principal componente (hasta un 70%) del *polvo de Goa (Araroba)* que se encuentra en las cavidades y grietas del tronco del árbol *Andira araroba* (Papilionáceas), que crece espontáneo en el Brasil. También se encuentra presente en las semillas dse *Cassia occidentalis (frijolillo).*

Es un producto de la reducción del *ácido crisofánico,* siendo muy empleada en psoriasis y otras enfermedades crónicas de la piel. Se aplica por vía externa en soluciones, suspensiones, cremas, pomadas o colodión. Las dosificaciones varían del 0.01 al 5% dependiendo de la patología y de la evolución. La *crisarobina* debe manejarse con cautela ya que puede producir en la piel, y sobre todo en las mucosas, rubefacción, edemas y hasta pústulas. Se absorbe por la piel y aplicada sobre grandes superficies puede provocar albuminuria.

Otros productos de interés

La berberina (alcaloide presente en *Mahonia aquifolium, Berberis vulgaris* e *Hydrastis canadensis*, entre otras) ha sido ensayada por vía externa en un estudio randomizado *versus* placebo, sobre 82 pacientes con psoriasis moderada, observándose mejorías clínicamente significativas en la gran mayoría de los casos. Un estudio clínico a doble ciego *versus* placebo reveló que la administración de cremas con *capsaicina* (0,025%) resultó superior al placebo en el abordaje de 197 pacientes con psoriasis de moderada intensidad a lo largo de 6 semanas de tratamiento. Recordar que la *capsaicina* es el principal constituyente del fruto de *cayena (Capsicum annuum, C. frustescens)*.
A nivel dermatológico y cosmético existen en el mercado europeo y norteamericano numerosos productos elaborados con *silimarina* (flavolignano presente en el *cardo mariano = Silybum marianum)* o con sus constituyentes activos: *silibina, silidianina y silicristina,* en forma conjunta con fosfolípidos *(silimarina-fitosoma).* La finalidad de estos preparados es la de contrarrestar el efecto deletéreo de los radicales libres sobre la piel. Por otra parte, se pudo constatar que dichos principios activos ejercen un fuerte efecto inhibitorio sobre la enzima *AMP cíclico- fosfodiesterasa,* la cual suele estar aumentada en procesos inflamatorios tales como la dermatitis atópica y la psoriasis.
Otra planta de interés es la centella. El extracto acuoso de *Centella asiatica* demostró *in vitro* una actividad antiproliferativa del crecimiento de queratinocitos, con una IC_{50} de 209,9 +/- 9.8 mg/ml. Este tipo de actividad abre las puertas para un futuro ensayo de esta especie en casos de psoriasis.
En psoriasis se preconiza, además, el uso de *queratoplásticos,* los cuales favorecen la regeneración de la capa córnea epidérmica, la que en ocasiones puede incluso aumentar su espesor por estimulación de las células del estrato basal favoreciendo así la queratinización. Para lograr tal fin pueden actuar por *irritación* o por *reducción* (con consumo de oxígeno). Las plantas más empleadas son las que actúan por *reducción*, entre las que destacan la *brea de enebro* y la *brea de pino.* Se indican preferentemente en la etapa aguda o brote psoriásico generalizado. Por último, en aplicaciones locales, suele ser útil la cataplasma de ***arcilla***, a las cuales se le agrega como efecto sinergizante 20-30 gotas de *extracto de bardana*.

Vitiligo

El *vitiligo* es una enfermedad de la piel caracterizada por la pérdida de pigmentación en determinadas regiones de la misma (falta de melanina), lo cual ocasiona parches blancos e irregulares rodeados de piel normal. Se cree que el *vitiligo* es una enfermedad adquirida pudiéndose presentar a cualquier edad. Su incidencia es alta en algunas familias, y es más notoria en las personas de piel oscura debido al contraste de los parches blancos contra la piel oscura.
Se desconoce su origen, pero se cree que la autoinmunidad podría ser uno de los factores causantes. Esta enfermedad afecta a cerca del 1% de la población. Las lesiones aparecen en forma de áreas planas despigmentadas con bordes más oscuros, al igual que márgenes muy definidas, pero irregulares. Las áreas más afectadas son la cara, los codos, las rodillas, las manos, los pies y los órganos genitales. Si existe una enfermedad frustante desde el esperado éxito de un tratamiento, es precisamente el vitiligo. Al no conocerse muy bien el origen de la enfermedad, los tratamientos tienden a generar una suerte de maquillaje que permita cubrir u ocultar los inestéticos parches claros en la piel.




Desde hace ya unos 20 años se ha popularizado en Cuba un tratamiento en base a *melagenina* (pigmento obtenido de la placenta humana) junto a cloruro de calcio. Se trata de un tratamiento fotosensibilizante (requiere de sol)que tiene la propiedad de incrementar la reproducción de los melanocitos, así como de acelerar el proceso de producción de la melanina dentro de éste. En tanto, desde la Fitomedicina, existen compuestos de furanocumarínicos fotosensibilizantes, que han dado algunos buenos resultados en el abordaje de esta enfermedad.



De la *falsa biznaga (Ammi majus)* se ha aislado una furanocumarina (psoraleno) conocida como 8-MOP *(8-metoxipsoraleno)*, la cual forma parte de algunos preparados comerciales para el tratamiento de la psoriasis y el vitiligo, en éste último caso debido a su poder fotosensibilizante que estimula la melanogénesis. Estos tratamientos son denominados PUVA (P = *psoralen,* UVA = *rayos ultravioleta A)* y pueden aplicarse tópicamente para luego exponerse a dicha radiación, siendo útiles además en casos de micosis fungoide, eczema atópico y liquen plano.

La administración tanto oral como tópica de un producto que contiene extractos del rizoma de *calahuala* demostró una inducción melanocítica en pacientes portadores de vitiligo. Por otra parte, la administración oral y tópica de extractos del rizoma de *calahuala* demostró en 21 voluntarios con vitiligo tomadores de 8-MOP prevenir quemaduras agudas y fototoxicidad inducidas por dicho psoraleno, a la vez que evidenció disminuir células de Langerhans en piel humana. Ello indica que la administración conjunta de *calahuala* con tratamiento PUVA logra efectos protectores frente a una probable fototoxicidad yatrogénica en este tipo de tratamientos.

El mecanismo íntimo de fotosensibilización está determinado por una reacción con el ADN de las células a través de la luz ultravioleta, formándose ligaciones covalentes con las bases de pirimidinas. Una exposición UVA de 320-400 nm (la más eficiente para activar el 8-MOP) alcanza también para dañar las células y dar fototoxicidad. La reparación enzimática de este entrelazamiento improductivo conduce a la formación de bases no adecuadas que pueden ser el origen de mutaciones genéticas y/o carcinogénesis. Los tratamientos PUVA muy prolongados pueden generar carcinoma de piel, cataratas e inmunodepresión. Se recomienda no realizarlos en pacientes embarazadas, tuberculosis o quienes estén tomando antibióticos del tipo de la *tetraciclina* o *sulfamidas*. La ingestión oral de *psoralenos* en humanos fue calculada en 0,6 mg/k.

Hiperqueratosis – Callosidades

El empleo de sustancias ***queratolíticas*** facilitan la eliminación de la capa córnea superficial de la piel, reduciendo su espesor. Uno de los más potentes es la *crisarobina* proveniente por extracción con benceno de la resina de *Andira araroba.* También es útil el látex de la *celidonia (Chelidonium majus),* el cual contiene *coptisina* (sustancia cáustica) que presenta efecto antimitótico y necrótico. La *crisarobina* se emplea en forma de pomada y pastas al 5 y 10%. Respecto a la celidonia, al trabajar con su látex deberá protegerse la zona circundante con pasta Lassar o vaselina filante de ser posible.

Verrugas - Epiteliomas

Está suficientemente comprobado el efecto beneficioso de la resina de *podófilo (Podofilum peltatum)* debido a sus propiedades antimitóticas, siendo especialmente útil en las localizaciones anogenitales. La pomada de *podofilina* al (0,5- 8%) se recomienda en casos de condilomas y papilomas, aplicándose sobre la lesión 1-2 veces al día, protegiendo la piel circundante. Para el abordaje de epiteliomas espinocelulares se aplica como emulsión o pomada en forma de "toques", el lignano *podofilotoxina* (hasta un 30%). Para el resto del cuerpo, en casos de verrugas, se emplea mucho la tintura madre de *tuya (Thuja occidentalis)* realizando topicaciones dos veces al día.

Celulitis

Se trata de un proceso lipodistrófico localizado cuyas causas obedecen a varios factores, entre ellos hormonales, circulatorios, dietéticos, hereditarios y de actividad física. Su resolución no es sencilla, debiendo la paciente someterse a tratamientos multidisciplinarios. Si bien la zona más afectada es la típica *silla de montar (muslos, lateral de pierna y cola)* también puede localizarse en espalda y miembros superiores.

Entre las sustancias más empleadas en fitomedicina se encuentra la *centella asiática* y los extractos de *Ginkgo biloba.*

Asimismo se ha popularizado la adición en los tratamientos de extractos tiroideos, algas y bases xánticas para mejorar las condiciones metabólicas locales, la mayoría de ellos aplicados en forma de *mesoterapia.* Las drogas vegetales flebotónicas (castaño de Indias, rusco, meliloto) también forman parte de los tratamientos anticelulíticos, al mejorar las condiciones de retorno venoso. Pueden complementar el tratamiento los masajes, baños sauna, baños de parafina y ejercicios localizados.

EXCIPIENTES

Una frase muy conocida en dermatología es *"el principio activo es muy importante, pero el excipiente lo pueder ser más aún".* En efecto, las materias primas a utilizar en preparados fitodermatológicos deben tener a través del excipiente un muy buen medio para penetrar en la piel. En ese sentido, la aparición de *extractos glicólicos estandarizados*, es decir preparaciones extractivas a base de polioles *(glicerina propilenglicol)* solos o acompañados con mezclas hidroalcohólicas, permiten una buena extracción y penetración. Sin embargo, cuando se necesite obtener principios activos de carácter oleoso, se recurrirá a los aceites (caso del de *borraja, prímula o germen de trigo),* o bien extractos etéreos o lipídicos (por ejemplo *Sabal serrulata*). Entre los excipientes más empleados figuran:

Polvos Dérmicos
Son preparaciones absorbentes, en cuya composición destacan el *óxido de zinc, óxido de titanio, talco o caolín.* Presentan a su vez propiedades descongestivas, secantes y protectoras. Pueden vehiculizar una amplia gama de formas galénicas a baja concentración: *esencias, tinturas, aceites*, etc. Como ejemplo tenemos el *talco de Caléndula.*

Lociones
Se trata de suspensiones de polvos en soluciones acuosas, hidroalcohólicas o emulsiones fluidas. Presentan idénticas propiedades que los polvos. Como ejemplo de loción tenemos: extracto glicólico de manzanilla al 5% más loción de calamina USP c.s.

Soluciones
Son dispersiones moleculares de principios activos en las que el excipiente puede ser acuoso (infusiones), alcohólico, o mezclas de ambos. Se incluyen también las soluciones oleosas cuyo excipiente puede ser un aceite vegetal o mineral. Cada tipo de solución vendrá determinado por las características de solubilidad de la materia prima usada:

Acuosas: Extractos glicólicos, extractos acuosos, aguas aromáticas.
Hidroalcohólicas: Extractos glicólicos, esencias, extractos fluidos, tinturas, extractos etéreos
Oleosas: Extractos etéreos y oleosos, esencias (masaje), aceites vegetales.

La aplicación varía dependiendo del efecto buscado: *fricciones, fomentos, pinceladas, etc.* Salvo las oleosas, el grado de penetración es bajo.

Geles
Caracterizan por tener un buen grado de aceptabilidad y tolerancia cutánea. Además no engrasan. Permiten incorporar varias clases de materia prima: *extractos glicólicos, fluidos, aguas destiladas, etc.*

Emulsiones
Se trata de sistemas bifásicos en los que gracias a un agente tensioactivo, las partículas de la fase interna se dispersan dentro de la externa. Se denominan *emulsiones aceite en agua* (O/A; O/W; L/H) aquellas en que la fase interna es de caracter lipófilo y la externa acuosa. Las emulsiones con fase externa grasa y fase interna acuosa (A/O; W/O; H/L) tienen un carácter más oclusivo y emoliente que las anteriores. Su composición hidrolipídica (similar al film hidrolipídico de la piel) permite una excelente penetración.

Pomadas
Se trata de formas semisólidas de caracter anhidro, constituidas por grasas de origen natural y sintético y sus mezclas. Son oleosas y muy oclusivas, lo que permite limitar pérdidas hídricas. Pueden vehiculizar principios activos de tipo liposoluble, tales como aceites vegetales y esencias. Admiten también la adición de extractos alcohólicos y tinturas a baja concentración. Las pomadas clásicas presentan entre sus componentes derivados de tipo hidrocarbúricos tales como *vaselina* y *lanolina.* Un ejemplo clásico son las pomadas de *caléndula* o hamamelis. Cuando las pomadas tienen polvos en dispersión, se denominan *pastas*, como la famosa *pasta Lassar*.

Liposomas

Ciertas estructuras químicas, como las de la *lecitina de soja,* tienden a formar en dispersión acuosa, bicapas lipídicas que adoptan formas vesiculares esféricas, permitiendo ser un nuevo vehículo de penetración de sustancias. Los liposomas presentan así una estructura similar a la de la piel, lo que facilita su penetración.

Fórmulas Útiles

A continuación se expondrán algunas formulaciones galénicas que pueden resultar útiles en el abordaje de las patologías descriptas en este capítulo. Se incluyen en estas fórmulas algunas plantas medicinales no descriptas en el capítulo (ya que se privilegiaron aquellas que cuentan con ensayos clínicos), pero cuyo uso tradicional amerita y justifica su empleo.

FÓRMULA PARA ALOPECÍAS *

Salvia officinalis **(E. Fluido)...... 1%**
Capsicum annum **(oleoresina)... 0,05%**
Sabal serrulata **(E. Fluido)......... 1%**
Romero **(Esencia)....................... 0,3%**
Excipiente hidroalcohólico c.s

Dosis: Aplicar tópicamente en cuero cabelludo, dos veces al día.

FÓRMULA PARA SEBORREA

Tomillo **(aceite esencial)............ 0,2 %**
Mirtilo **(extracto glicólico)......... 2%**
Rusco **(extr. glicólico)................ 2%**
Cast. de Indias **(extr. glicólico)... 2%**
Gel liposomado c.s.

Dosis: Aplicar tópicamente en cuero cabelludo, dos veces al día.

FÓRMULA PARA ALOPECÍAS ***

Ulmaria................................. .. 10 g
Flores de maravilla................... 10 g
Romero..................................... 20 g
Alcohol concentrado..................100 cc
Agua destilada...........................100 cc

Macerar las plantas en el líquido por 5 días.Prensar,filtrar. Friccionar 2 v/día.

Champú Queratoplástico *
(Seborrea – Eczemas)

Brea de enebro **............................ 7,5 g**
Ácido salicílico **............................ 3,0 g**
Lanolina **...................................... 24 g**
Vaselina c.s.p **.............................. 100 g**

Dosis: Aplicar friccionando sobre el cuero cabelludo, dos veces por día.

Shampú para Seborreas **

Ext. Lipido-esterólico de *Sabal*........... 0,1 g
Ext.Fl (1:1) de *Quillaja saponaria*..... 5,0 g
Ext. glicólico (1:5) de *Hedera helix*... 2,0 g
Ext. glicólico (1:5) de *Althea off*........ 2,0 g
Aceite de Cade (Brea de enebro)........ 3,0 g
Lanolina.. 0,5 g
Vitamina E....................................... 0,1 g
Detergente sulfonado aniónico csp.... 100 g

Dosis: Lavarse 2 veces al día.

Fórmula para Eczemas ***

Manzanilla romana....................... 20 g
Flores de malva.............................. 20 g
Salvia.. 20 g
Maravilla.. 20 g
Verbena.. 20 g

Dosis: 3 cucharadas de la mezcla en 1.5 l. de agua hirviendo. Reposar 10', colar. Dejar enfriar 35'. Hacer baños en zonas afectadas.

Fórmula para Verrugas – Papilomas**

Resina de podófilo............................ 25 %
Tintura de benjuí c.s.p.

Dosis: Aplicar 1-2 veces al día sobre las zonas afectadas. Cubrir con apósito. Las verrugas caen a los pocos días.

Hiperqueratosis – Callosidades**

Ext. Fl. de *Chelidonium majus*......... 15 g
Glicerina... 15 g

Dosis: Pincelar la zona afectada. Poner apósito (proteger piel circundante). Renovar cada 24 horas.

Fórmula para Celulitis **

Ext. Glic. (1:5) de *Fucus vesiculosus*.... 2 g
Ext. Glic. (1:5) de *Ruscus aculeatus*..... 2 g
Ext. Glic. (1:5) de *Aesculus hippoc*....... 2 g
Ext. Glic. (1:5) de *Ginkgo biloba*......... 5 g
Ext. Seco (5:1) de *Garcinia cambogia*.. 5 g
Lactato de mentilo............................. 0,1 g
Alantoína.. 0,1 g
Emulsión O/A c.s.p............................100 g

Dosis: Aplicar 2-3 veces al día en forma de masaje circular.

Emulsión O/A Hidratante *
Antiséptica – Cicatrizante

Alcohol estearílico......................... 25 g
Vaselina blanca.............................. 25 g
Laurilsulfato sódico....................... 1 g
Ext. Glic. de *Hydrocotile asiatica*... 6 g
Ext. Glic. de *Equisetum arvense*..... 6 g
Agua de *Hamamelis virginiana*..... 5 g
Agua purificada c.s.p.....................100 g
Conservante c.s.

Dosis: 3-4 aplicaciones al día.

Fórmula para Vitiligo **

E.F. de *Polipodium leucotomos*.......10 %
Emulsión o/w c.s.

Dosis: (PUVA) Aplicar 3 veces al día.

Fórmula para Psoriasis (brote agudo) **

Aceite de Cade (brea de enebro)..... 10 %
Emulsión w/o c.s.p.

Dosis: Aplicar 1 vez al día

Fórmula para Psoriasis Capilar *

***Brea de enebro*................................ 3 %**
***Bioazufre fluido*............................. 5 %**
***Detergente sulfonado aniónico*....500 ml**

Dosis: Aplicar sólo 2 veces a la semana.

Fórmula antieritematosa *

Ext. Glicólico de *centella asiática*.... 20 g
Ext. Glicólico de *malvavisco*............ 20 g
Oleato de *caléndula*........................ 5 g
Agua destilada de rosas.................... 10 g
Gel neutro de absorción c.s.p.

Fórmula para Acné (Inflamatorio) *

***Bardana* (Extr. glicólico)...... 20%**
***Enebro* (Extr. glicólico)......... 15%**
***Salvia* (Extr. glicólico).......... 15%**
Gel neutro c.s.
Dosis: Aplicar 2 veces al día

Fórmula para Psoriasis

Crisarobina............................... 12 g
Ácido salicílico........................... 6 g
Vaselina boricada .... 60 g

Aplicar 1-2 veces al día

Referencias de Formulación:

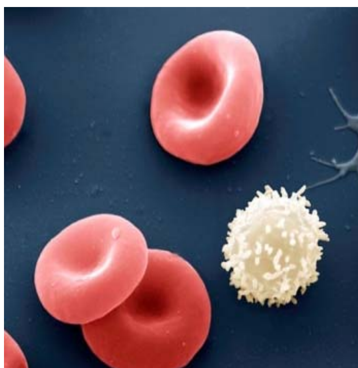
* Colegio de Farmacéuticos de Valencia (España).
** Colegio de Farmacéuticos de Vizcaya (España).
*** Fórmula de Farmacopea Alemana.

Referencias

- Alcalde Pérez M. (2004). Caída del pelo. *OFFARM* 25 (5): 108-118.
- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Rep. Argentina.
- Amann W. (1984). Ist die acne vulgaris eine psychosomatische erkrankung?. *Artzliche Kosmetologie*. 14: 162-70.
- Balammal R.; Thiruvengadam K.; Kameswaran L.; Janki V. and Thambiah A.: Effects of *Ocimum basilicum* in acne vulgaris: a controlled study. International Workshop on Pharmacological and Biochemical Approaches to Medicinal Plants. Abstract. Madurai. 12-15 october (1982).
- Bassett I.; Pannowitz D. and Barnetson R. (1990). A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med. J. Austr*. 153: 455-8.
- Bertolino A. (2000). Alopecia areata. A clinical overview. *Postgrad Med* 107 (7):81-5/ 89-90.
- Bethea D.; Fullmer B.; Syed S.; Seltzer G.; Tiano J.; Riscko C. *et al.* (1999). Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J. Dermatol.* 19 (2): 78-88.
- Castells Rodellas A. (1998). Estudio inmunohistológico de la psoriasis tratada con Anapsos®. *Dermatol. & Cosmetol.* Número de Abril.
- Castleman M.(1998). Herbal Healthwatch. *The Herb Quaterly*. 79: 8-9.
- Castro E.(1999). Los aceites en cosmética. *Fitociencia*. 2 (2): 14-16.
- Curri S. and Bombardelli E. (1991). Visnagine rich *A.visnaga* and *A. majus* extracts for the use topical microcirculation improvement. *European Pathol. Appl*. EP 418.806. 27 Marzo.
- Dean K. (2000). Plant Patents. Fenugreek and Ginseng for Stimulant of Hair Growth. *HerbalGram*. 50: 31.
- Ellis C.; Berberian B.; Sulica V. *et al.* (1993). A double blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J. Amer. Acad. Dermatol*. 29: 438-42.
- Fenselau C.; Talalay P. (1973). ¿ Is oestrogenic activity present in hops?. *Food Cosmetic. Toxic*. 11: 597-03.
- Gangarosa L. *et al.* (1995). Iontophoresis for enhancing penetration of dermatologic and antiviral agents. *J. Dermatology.* November.

- González S.; Pathak M.; Cuevas J.; Villarrubia V. and Fitzpatrick T. (1997). Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 13 (1-2): 50-60.
- Hoffmann R, Happle R. (2000). Current understanding of androgenetic alopecia.Part II: clinical aspects and treatment. *Eur J Dermatol* 10(5):410-7.
- Koch H.; Bachner J. and Löffler E. (1985).Silymarin: potent inhibitor of Cyclic AMP- Phosphodiesterase. *Meth Find Expt. Clin. Pharmacol.* 7 (8): 409-413.
- Lemmel Montoya J. (2006). Alopecias. *OFFARM* 25(9): 52-60.
- Lowell C. *et al*. (1981).Treatment of atopic eczema with evening primrose oil. *Lancet. I*. Pp. 278.
- Manku M.; Horrobin D.; Morse N. *et al*. (1984). Essential fatty acid levels in plasma phopholipids of patients with atopic eczema. *Por. J. Dermatol.* 110: 634-48.
- Mc Henry P. *et al*. (1995). Management of atopic eczema. *British Med. J.* 310: 843-7.
- Mishima H. *et al*. (1996). Ultrasound biomicroscopic study of ciliary body thickness after topical application of pharmacologic agents. *Am. J. Ophthalmol.* March.
- Morse P.; Horrobin D.; Manku M.; Stewart J. et al. (1989). Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam® in the treatment of atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 121: 75-90.
- Nenoff P.; Haustein U. and Brandt W. (1996). Antifungal activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* against pathogenic fungi in vitro. *Skin Pharmacol*. 9 (6): 388-94.
- Padilla H.; Lainez H. and Pacheco J. (1974). A new agent (hydrophyllic fraction of *Polypodium leucotomos*) for management of psoriasis. *Int. J. Dermatol*. 13 (5): 276-82.
- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E. (1988). *Extractos Naturales de Plantas Medicinales.* Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas.
- Piñeiro Alvarez B. (1983). Two years personal experience in Anapsos treatment of psoriasis in various clinical forms. *Med. Cutan. Ibero Latinoam*. 11 (1): 65-72.
- Prager N, Bickett K, French N, Marcovici G. (2002). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *J Altern Complement Med* 8(2):143-52.
- Sampson J.; Raman A.; Karlsen G.; Navsaria H. and Leigh I. (2001). In vitro keratinocyte antiproliferant effect of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins. *Phytomedicine*. 8 (3): 230-5.
- Schalin Karrila M. *et al*. (1987). Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema. *British J. Dermatol* 117: 11-9.
- Shapiro J, Wiseman M, Lui H. (2000). Practical management of hair loss. *Can Fam Physician* 46:1469-77.
- Sharquie K., Al-Obaidi H. (2002). Onion juice *(Allium cepa* L.), a new topical treatment for alopecia areata. *J Dermatol* 29(6):234-6.
- Stewart J. (1991). Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil: a multicentre study. *J. Nutr. Med*. 2: 9-15.
- Teuscher E. (1990). *Pharmazeutische Biologie.* Wiesbaden, Vieweg.
- Van Ginkel A. (1998). *Taraxacum officinale.* Monografía. *Fitomédica.* 13: 66-77.
- Vargas J.; Muñoz C.; Osorio C. y García Olivares E. (1983). Anapsos® an antipsoriatic drug which increases the proportion of suppresor cells in human peripheral blood. *Ann. Inst. Pasteur Immunol.* 134-C: 393-400.
- Wiesenauer M. and Ludtke R. (1996). *Mahonia aquifolium* in patients with Psoriasis vulgaris: an intraindividual study. *Phytomedicine.* 3 (3): 231-235.
- Wolff H, Kunte C. (1999). Therapy of androgenetic alopecia with finasteride. What must be considered in consultation and drug prescribing. *MMW Fortschr Med* 141 (37):38-40.
- **www.portalfarma.com/.../revision_alopecias.htm**

SISTEMA INMUNITARIO

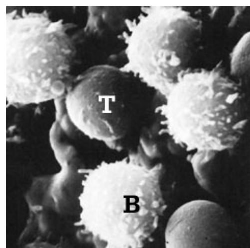


Introducción

La salud y la enfermedad forman parte de la evolución del hombre sobre la tierra. Con el trascurrir del tiempo, los contínuos procesos de adaptación que tuvo que afrontar el ser humano fueron condicionando su sistema inmunológico, a efectos de poder contrarrestar los embates de diferentes agentes infecciosos, ambientales y tóxicos. La llegada de un agente extraño capaz de inducir una respuesta inmunológica se conoce como ***antígeno***. Los antígenos suelen ser proteínas, glicoproteínas o glicolípidos (los hidratos de carbono, los lípidos y los ácidos nucleicos son poco antigénicos), que tienen la facultad de penetrar al organismo por cualquier vía, y forman parte de microorganismos (virus, bacterias, parásitos, hongos), de compuestos químicos (medicamentos, alimentos), de tejidos trasplantados, de partículas inanimadas, etc; desencadenando una serie de fenómenos que el organismo tenderá a contrarestar su accionar por medio de dos vías o mecanismos:

Humoral: cuando la misma está mediada por anticuerpos.
Celular: cuando está mediada por células.

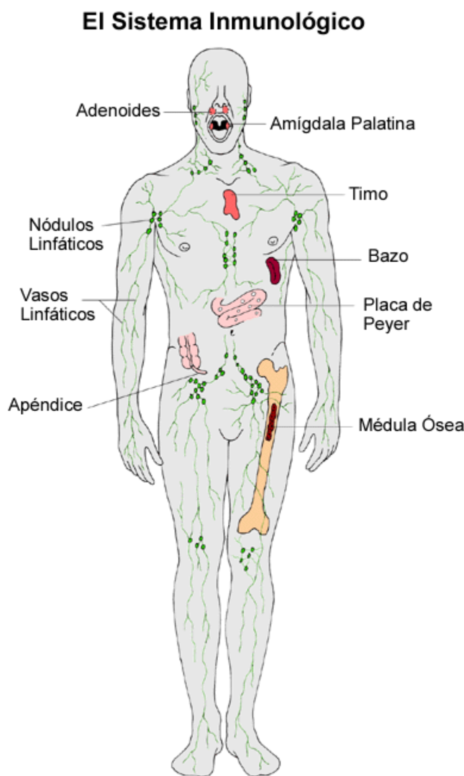
Las células que intervienen en procesos inmunitarios se originan en células madres pluripotenciales de la médula ósea, que llevan a dos tipos de diferenciación, la *linfoide* (genera linfocitos) y la *mielode* (genera fagocitos). Entre los fagocitos cabe destacar a los *monocitos* (pueden emigrar a los tejidos y trasformarse en macrófagos) y a los *leucocitos polimorfonucleares*. Además existen otras células, como los mastocitos, células endoteliales y las células presentadoras de antígeno a las células T (p.ej. las células dendríticas del tejido linfático y las células de Langerhans de la piel, boca, esófago y mucosa vaginal) que también intervienen en las respuestas inmunitarias y que no pertenecen a ninguno de estos grupos. Tanto la respuesta humoral como la celular puede ser *específica* sobre ese agente invasor, o *inespecífica,* en cuyo caso se movilizan una serie de elementos defensivos de manera global y amplia.



Cuando la respuesta inmunitaria es específica, quienes allí actúan son los anticuerpos (respuesta humoral) y los linfocitos T citotóxicos (respuesta celular); en tanto en la respuesta inespecífica los efectores principales son el *sistema del complemento, macrófagos, leucocitos, linfocitos natural killers* (o células asesinas) e *interferones*. Los anticuerpos de la respuesta humoral (conocidos también como inmunoglobulinas) son producidos por los linfocitos B. Estos (5-15% de los linfocitos circulantes) tienen un sitio específico por donde se unen o encastran al antígeno, denominado Fab (fragment antigen binding), mientras que la zona que interactúa con otos elementos del sistema inmunológico se conoce como Fc, la cual permite el acople o encastre de otros elementos defensivos que sinergizarán la actividad.

La zona del antígeno que se une al anticuerpo se conoce como *epítopo,* pero vale aclarar que un antígeno puede tener muchos epítopos, haciendo que el anticuerpo no sea específico de ese antígeno en la medida que no cubra todos los epítopos disponibles. Los linfocitos B pueden codificar un epítopo específico de un determinado antígeno, promoviendo así la producción de anticuerpos. Si bien los linfocitos T tienen la capacidad de reconocer antígenos, este tipo de linfocito no puedee producir anticuerpos.

Esta capacidad de reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T y B está genéticamente programada, de manera tal que no sea necesario haber tenido un encuentro previo entre el antígeno y el linfocito. Debe recordarse que en los humanos, la población de linfocitos T madura en el timo y la de linfocitos B en la médula ósea y en el hígado fetal. Estos sitios son los llamados *órganos linfoides primarios,* en tanto existen otros órganos que se denominan *órganos linfoides secundarios*, representados por el bazo, los ganglios linfáticos y otros tejidos asociados a la inmunidad de las mucosas, como las amígdalas y las placas de Peyer intestinales; la médula ósea también actúa como órgano secundario. Como diferencia sustancial entre unos y otros es que en los órganos linfoides secundarios es necesaria la presencia de macrófagos, células presentadoras de antígenos y linfocitos T y B maduros para que se produzca la respuesta inmunitaria. Los linfocitos producen *anticuerpos* y *citoquinas*, así como el *complemento*, que actúan en los procesos inflamatorios.



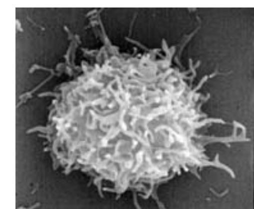
El complemento está formado por complejos macromoleculares de proteínas que se sintetizan en el hígado y circulan por la sangre. algunas de estas sustancias pueden producir la lisis de las células al adosarse a sus membranas y originar orificios vaciando la célula y matándola. Otras proteínas del complemento puede unirse a proteínas de la superficie bacteriana e inducir con ello la unión de otras moléculas del complemento que atraerán a los fagocitos que digerirán los microorganismos recubiertos por el complemento. En caso que el antígeno llegara a introducirse con el trascurso del tiempo nuevamente en el organismo, la respuesta será más rápida aún, ya que existe un sistema de memoria que persistirá continuamente.

Durante la actividad inmunitaria de defensa, las citoquinas emiten señales hacia otros tipos celulares como es el caso de los *interferones, interleuquinas, factores estimulantes de las colonias, factores de necrosis tumoral* y el *factor transformador del crecimiento.* Los *interferones* (INF) son proteínas segregadas por las células infectadas por virus, los cuales son captados por las células adyacentes, estimulándolas a sintetizar enzimas antivirales, que eviten la proliferación viral, inhibiendo la replicación del genoma vírico, inhibiendo la síntesis de proteínas o activando a las células NK para destruir a las células infectadas.

Las *interleuquinas* (IL) inducen la diferenciación y multiplicación de algunas células; los *factores estimulantes de colonias* (CSF) intervienen en la diferenciación y multiplicación de las células madre de médula ósea; los *factores de necrosis tumoral* (TNF) actúan en la necrosis de células tumorales y el *factor trasformador del crecimiento* (TGF) que regula el crecimiento de determinadas células.

Los linfocitos T presentan varias actividades, una de ellas interactuando con las células B y los fagocitos mononucleares, denominándose por ello células T colaboradoras (helpers); y otras destruyen células infectadas por agentes intracelulares, denominan *células T citotóxicas*. La mayoría (más del 90%) de las células T son *células T helpers*. De ellos existe un grupo que se caracteriza por tener en su membrana unas glicoproteínas, llamadas receptores T (CD4). Estos interaccionarán con las células presentadoras de antígeno (macrófagos y otras). En el caso del virus del HIV (SIDA) se dirige principalmente a los leucocitos con receptores CD4, atento que dicho virus no puede sobrevivir fuera de una célula. Los virus utilizan este receptor concreto para unirse a la célula huésped.

El VIH infecta varias clases de células CD4+, como los monocitos y los macrófagos tisulares, aunque su objetivo principal es la célula T helper CD4+. Estas células, cuando están sanas, liberan citoquinas, que estimulan a las células B, las células natural killers y otras. Cuando el virus daña y destruye las células T colaboradoras CD4+, se altera la totalidad del sistema inmunitario. Otros linfocitos (linfocitos T CD8) tienen en su membrana el llamado complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-II). Estos al interaccionar con los macrófagos infectados que lleven el mismo HLA-II se transformarán en linfoblastos T-DTA. Los linfoblastos T-DTA producirán sustancias químicas capaces de trasformar los macrófagos en células de gran capacidad fagocitaria.



Linfocito T

En casos de SIDA las células T CD8+ también resultan afectadas por el virus. A medida que el VIH progresa, las células T CD8+ pierden su capacidad para atacar a las células infectadas por el virus.
El proceso por el que los linfocitos son capaces de reconocer a un determinado antígeno y empezar a proliferar, se denomina *selección clonal*. La forma que tiene el sistema inmunitario de contrarrestar la actividad de los antígenos puede ser de cuatro tipos diferentes:

a) Neutralización
b) Fagocitosis
c) Citotoxicidad
d) Apoptopsis celular

El mal funcionamiento del sistema inmunitario puede conllevar a una respuesta deficiente (inmunodeficiencia), respuesta exagerada (reacciones de hipersensibilidad) y respuesta inadecuada frente a autoantígenos (enfermedad autoinmune).

ESPECIES VEGETALES CON ACTIVIDAD EN EL SISTEMA INMUNITARIO

EQUINÁCEA

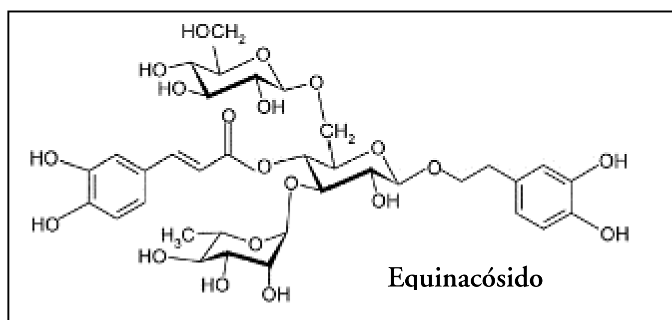
Se trata de una hierba perenne perteneciente a la familia de las *Compuestas,* originaria del centro y sudoeste de Estados Unidos. Las especies utilizadas medicinalmente son *Echinacea angustifolia* D.C.; *E. purpurea* (L.) Moench. y *E. pallida* (Nutt.) Nutt. La droga vegetal está constituida por la raíz las cuales se recolectan en otoño, cuando la planta ha dado semillas. La *equinácea* necesita entre 3 y 4 años para que sus raíces sean lo suficientemente grandes como para aprovecharlas medicinalmente. De las partes aéreas también pueden obtenerse principios activos útiles, siendo ello una práctica más reciente. En su composición química destacan las *alcamidas,* los *glucósidos del ácido fenilcarboxílico (equinacósido* principalmente) y *mucopolisacáridos.* En la raíz fueron identificadas cerca de 20 alcamidas representadas principalmente por *isobutilamidas* (la mayoría en *E. angustifolia)*. También se ubican en la parte área.

Actividad Inmunomoduladora - Inmunoestimulante: Los *mucopolisacáridos* de alto peso molecular situados en la raíz han demostrado poseer un efecto inmunoestimulante inespecífico demostrado a varios niveles: *aumento en la producción de leucocitos y linfoquinas, aumento en la tasa de properdina*, *elevación de la producción de interferón, inhibición de la hialuronidasa y aumento de la capacidad de fagocitosis por parte de los macrófagos.* Las pruebas fueron corroboradas *in vitro* e *in vivo* con la fracción polisacárida en forma de extracto acuoso.

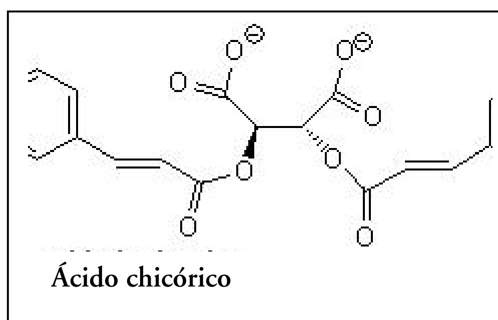


Probablemente estas sustancias presentan una gran afinidad de unión con las membranas de las células inmunocompetentes. Una de las primeras evidencias a nivel inmunológico fue observado con la inyección a ratas de la fracción polisacárida de la raíz, en donde se constató una elevación de los granulocitos y de la fagocitosis histogénica. En pruebas *in vitro* dicha fracción logra estimular la producción de *interleuquinas 1* y *6* por parte de los macrófagos, como así tambien la producción del *TNF-α (Factor de Necrosis Tumoral-alfa)* aún en presencia de inmunosupresores como la ciclofosfamida y ciclosporina A. En cualquiera de los casos, el efecto inmunológico produce intermediarios reactivos al oxígeno, lo cual es vital para la sobrevivencia y multiplicación de los gérmenes.
La eficacia imunoestimulante de los preparados orales, fue constatada *in vivo* por medio del test de depuración por carbono en cobayos; e *in vitro*, por medio de la actividad fagocitaria de los leucocitos a través de extratos alcohólicos de tres variedades de plantas. En cuanto a la acción inhibitoria sobre la *hialuronidasa,* se sabe que esta enzima organiza el grado de polimerización y viscosidad de los espacios extracelulares favoreciendo la expansión de los procesos infecciosos. En ese sentido, la *equinácea* (por medio de los *ácidos chicórico* y *caftárico* sitos en las raíces y partes aéreas), impide su capacidad despolimerizante al igual que lo hacen otras sustancias como la *rutina, hesperidina, catequina, estrógenos* y *glucocorticoides.*

Esta actividad antihialuronidasa (deletérea para la cápsula de un germen) tiene una equivalencia con la *cortisona* en el orden de 0,03 ml para 1 mg de *cortisona*, calculándose en siete veces esa cifra como capaz de inhibir la enzima al 100%. En otro orden de cosas, la elevación del nivel de *properdina* es un indicador no específico del poder de resistencia del organismo, habiéndose observado que interviene en los procesos de lisis bacteriana. El mantenimiento en la tasa de *properdina* guarda una relación directa con la liberación de polisacáridos. Se ha visto que cuando se inyectan los polisacáridos de equinácea ocurre una respuesta bifásica, es decir, una caída inicial del tenor de *properdina* que luego comienza a elevarse progresivamente manteniéndose durante largo tiempo en esa situación.
En cuanto al nivel de *interferón* se pudo constatar un aumento en el tenor del mismo luego de la administración de polisacáridos de *equinácea.* El *interferón* no es específico de un virus por lo que puede ser activo contra varios, aunque es específico de especie y una vez que se produce solo puede utilizarse en aquella misma especie que inició la infección. Se sabe que el *interferón* es un producto celular natural que se genera en respuesta a la aparición de virus o elementos nucleicos extraños para el organismo, pudiéndose detectar incluso a los 120 minutos de producida la infección. Entre otras cosas el *interferón* fabrica una sustancia denominada "TIP" *(Traduction Inhibitory Protein)* que se fija a los ribosomas nucleares bloqueando selectivamente la traducción de ARN viral, inhibiendo de tal forma la replicación del virus sin perjudicar la traducción del ARN mensajero del huésped.



Equinacósido



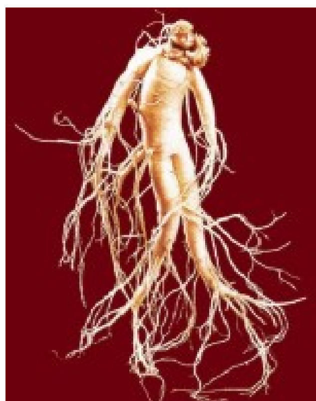
Ácido chicórico

De las cabezas florales se ha podido aislar el *ácido chicórico,* el cual ha demostrado *in vitro,* incrementar la fagocitosis celular. No obstante, las *alcamidas* halladas en la raíz de *equinácea* parecerían ser los compuestos de mayor importancia en el incremento de la función fagocitaria. Éstas y los derivados polares del *ácido cafeico (equinacósido, verbacósido* y *ácido clorogénico)* contribuyen a incrementar la labor fagocitaria, aumentando la actividad de los polimorfonucleraes en un 27% y la liberación de linfoquinas por los linfocitos en casi un 180%. Las *alcamidas* constituyentes de *E. purpurea* tendrían mayor potencia que las encontradas en *E. angustifolia*. Respecto a ello, las alcamidas de cadena larga pertenecientes a *E. angustifolia* han exhibido propiedades antitumorales *in vivo,* inhibiendo el crecimiento del tumor de Walker en ratas como el de la leucemia linfocítica (p 388) en ratas.
La capacidad de fagocitosis puede ser medida a través de pruebas de quimioluminiscencia sobre sangre completa heparinizada frente a extractos de *equinácea,* la cual parece tener un efecto estimulante dosis-dependiente. En un estudio doble-ciego, controlado por placebo, la administración de 8 ml/dia del jugo prensado de inflorescencias de *E. purpurea,* administrado previamente durante 28 días a triatletas de alta competición, produjo mejorías en los parámetros inmunológicos, comparado con el uso de 43 mg de magnesio. La validez de este ensayo radica en la posibilidad de estabilización imunológica durante los esfuerzos físicos excesivos. En ese sentido, la *equinácea* disminuye significativamente los níveles de interleuquina-2R en sangre y orina, con aumento en la tasa de IL-6 y macrófagos. La acción de los extractos etanólicos, muy utilizados en los Estados Unidos, son comparables al del jugo de la planta, que es el preferido en Europa. La actividad inmunomoduladora también fue confirmada *in vitro* a través de un producto que combina *Echinacea purpurea, Echinacea pallida*, *Baptisia tinctoria* y *Thuja summitates*.
En lo que respecta a la parte toxicológica, la *equinácea* es considerada una planta segura para uso humano dentro de la posología y tiempo de uso tradicional. En algunos pacientes se ha observado durante la toma de *equinácea* la aparición de sialorrea, mientras que altas dosis pueden ocasionar náuseas y vértigo. Se ha documentado un caso de aparición de leucopenia tras uso prolongado de extractos de *equinácea.* En los casos de **enfermedades autoinmunes**, NO SE RECOMIENDA el empleo de equinácea. La seguridad de su empleo durante la lactancia y embarazo no ha sido confirmada aún.

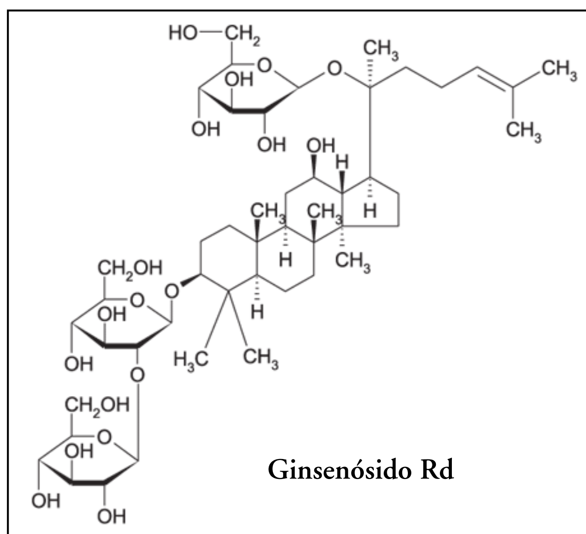
La toma simultánea por espacio mayor a 8 semanas de extractos de *equinácea* junto con *amiodarona, esteroides anabólicos*, *ketaconazol* o *metrotexate* puede generar hepatotoxicdad. A su vez se ha señalado que antagoniza los efectos de *corticosteroides* y *ciclosporina*.
Entre las formas galénicas recomendadas se encuentra el *Extracto seco*, en dosis es de 500 mg a 1 g diario. Algunas preparaciones estandarizadas contienen 4 a 5% de *equinacósido*. En otras predomina el *ácido cichórico*. En forma de *Tintura* (una de las formas más comunes de prescripción de *equinácea)* se prepara en una relación 1:10, a razón de 30-40 gotas tres veces al día. Según la Farmacopea Alemana se puede preparar la tintura en una relación 1:5, con 50% de etanol (equivale a 900 mg de droga cruda diaria) siendo la posología de 2-6 ml al día. Finalmente el *Jugo exprimido,* con concentración de 2,5: 1 y estabilizado con 22% de alcohol, se administra a razón de 6 a 9 ml al día.

GINSENG

El *ginseng (Panax ginseg* C.A. Meyer) es originario de China, Corea, Vietnam y Japón. La droga está representada por la a raíz, existiendo comercialmente dos variedades: una *blanca* (oficinal en la Farmacopea Europea) y una *rojiza* (oficinal para la Farmacopea Japonesa). Se diferencian en que la primera está desprovista de corteza mientras que la segunda la conserva, pero al ser tratada con vapor de agua para evitar el ataque de hongos y otros gérmenes, sumado al azúcar residual que queda luego de la desecación, adquiere el mencionado tinte rojizo y aspecto córneo. Este raíz rojiza es considerada de mejor calidad para ser aplicado medicinalmente, comercializándose como *ginseng coreano rojo*.
Desde el punto de vista fitoquímico, los principales componentes son los *ginsenósidos*, un conjunto de saponinas triterpénicas presentes en la raíz, conocidas también con el nombre de *panaxósidos;* y *polisacáridos*. Los *ginsenósidos* se dividen en dos grupos: los del grupo *danmarano* y los *derivados del ácido oleánico*. Los primeros, a su vez, pueden ser derivados del *protopanaxadiol* (Ra_1, Ra_2, Ra_3, Rb_1, Rb_2, Rb_3, *Rc, Rd*, Rh_2) o derivados del *protopanaxatriol* (*Re, Rf*, Rg_1, Rg_2, Rh_1). En cambio en los del *ácido oleánico* sólo figura el *ginsenósido Ro.* La Farmacopea Alemana requiere no menos de 1,5% de ginsenósidos totales calculados como ginsenósido Rg_1. En tanto, para la Farmacopea Suiza la exigencia es de no menos del 2%.



Raíz de Ginseng



Ginsenósido Rd

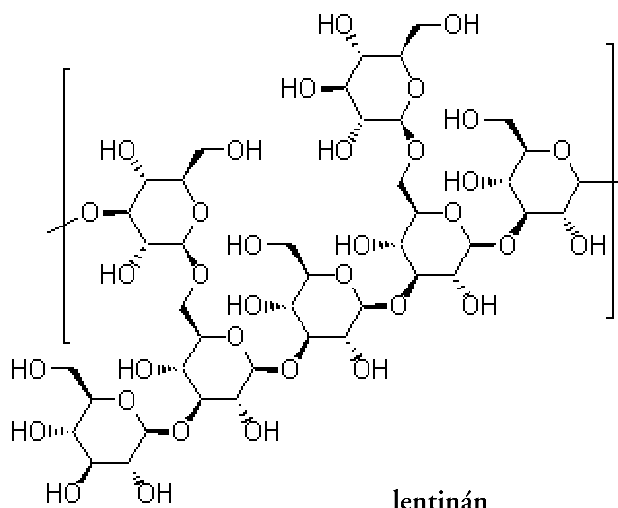
Los *polisacáridos* presentes en la raíz de *Panax ginseng* serían responsables de su acción inmunoestimulante, demostrando un incremento en la capacidad fagocitaria de macrófagos, y estimulando la producción de *interferón* en una proporción cuatro veces superior a la producción normal del organismo. En un estudio experimental, la adición de *gingenósidos* extraídos de flores de *ginseng* a un cultivo de células esplénicas indujo la producción de *interferón* y de *interleukina-2* . Por otra parte, un estudio *in vitro* comprobó que los polisacáridos del *ginseng* promueven la síntesis de *interleukina-2* a través de la mediación de células mononucleares en sangre periférica de pacientes con enfermedades renales. En cuanto a la prevención de estados gripales o resfríos, la administración de extractos estandarizados de *ginseng G115* ha demostrado potenciar la respuesta inmune de la vacuna contra la Influenza.

Diferentes estudios determinaron que los polisacáridos acídicos de la raíz de *ginseng* (entre ellos el *ginsenan S-IIA* y el *ginsan)* producen una estimulación en la producción de linfocitos *natural killers* y de *interleukina-8* a partir de células monocíticas humanas. Los polisacáridos del *ginseng* demostraron elevar los niveles de AMP cíclico en las glándulas suprarrenales en animales de laboratorio, a la vez que ejercen efectos regulatorios sobre el GMP cíclico en el resto del organismo. De esta manera, modifican la respuesta de liberación de *histamina* por parte de células basófilas.
En diversas experiencias realizadas en animales se pudo determinar que la raíz de *ginseng* presenta una acción dual: protege a la corteza suprarrenal de la hipertrofia provocada por la administración de ACTH, como así también de la atrofia producida por el empleo prolongado de adrenocorticosteroides. Mientras las hormonas adrenocorticotropas (cortisona en especial) inhiben la síntesis de gama-globulinas, el *ginseng* demostró no disminuir la síntesis de anticuerpos. Otro estudio determinó que las saponinas provenientes de los extractos de raíz de *ginseng* inhiben la secreción de catecolaminas en células adrenales bovinas estimuladas por *acetilcolina*. Por su parte el *gingenósido Rg1* demostró una actividad estimulante linfocitaria sumado a una afinidad por receptores para glucocorticoides y un efecto sinergístico con el AMP cíclico.
En un estudio clínico efectuado en pacientes infectados con el virus HIV, la administración a lo largo de 6 meses de extractos de *ginseng coreano rojo* (5,4 g/día) junto con *AZT=zidovudina* (300-500 mg/día), evidenciaron mejorías significativas de acuerdo a los parámetros serológicos testeados respecto a los grupos control *(ginseng* y *AZT* por separados). La tasa de linfocitos CD4+ mostró el mayor incremento con la combinación *ginseng/AZT* (38%). Cabe acotar que el grupo *ginseng-solo* (uno de los controles) mostró tasas superiores al grupo *AZT-solo* (23% y 16% respectivamente). La tasa de linfocitos CD8+ logró los mayores incrementos en los grupos *ginseng-solo* y *ginseng/AZT* (en ese orden). El antígeno p24 logró disminuir en esos dos grupos únicamente. Recientemente se ha podido constatar que la toma de extractos de *ginseng coreano rojo* durante períodos prolongados por parte de pacientes con infección por HIV-1 presentan menor tasa de resistencia a la *zidovudina* determinada por mutación en la enzima *transcriptasa reversa*.

SHIITAKE

El shiitake *(Ganoderma lucidum)* es un basidiomiceto comestible de agradable sabor, perteneciente a la familia de las *Poliporáceas,* de pequeño tamaño, y que suele asentar preferentemente aledaño o encima de algunas variedades de robles, encinas u otros árboles. De hábitat silvestre, este hongo crece en amplias zonas de China, Japón y Corea. Actualmente se cultiva sobre los robles del género *Quercus,* árboles diversos (*Carpinus laxiflora, Castanus spp)* o leña.
Entre sus principios activos más importantes destacan los polisacáridos, principalmente el lentinán. Tanto el *lentinán* como el *AC2P* han demostrado poseer propiedades inmunoestimulantes de acuerdo con diversos trabajos realizados *in vivo* e *in vitro.* Estos estudios revelaron una acción inmunoestimulante mediada por células T y macrófagos, con un incremento en la producción de citoquinas tales como IL-1 (por macrófagos), IL-2 (por los linfocitos T), incremento de la actividad citotóxica de los macrófagos, potenciación de las células T-helpers y del TNF-alfa.





lentinán

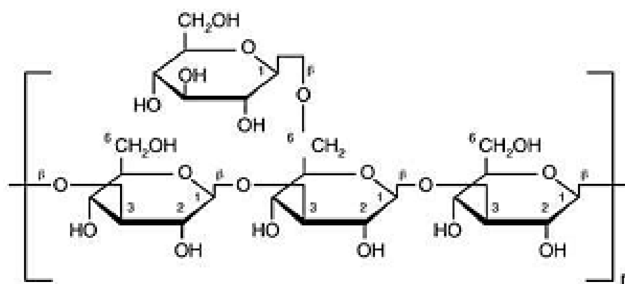
Sobre neutrófilos humanos el extracto acuoso ha demostrado descender la producción de IL-1 y la apoptosis, de acuerdo con mediciones efectuadas por el método ELISA y flujocitometría, respectivamente. En cambio, sobre células monocíticas U937 produjo un incremento de ambos parámetros. No hubo cambios sustanciales sobre la producción de superóxido en ambos tipos celulares en mediciones por quimioluminiscencias. Este hongo se comercializa como alimento, así también como medicamento o suplemento dietario (según los países). Existen en el circuito farmacéutico extractos secos y polvos (ambos en cápsulas) para dosificar a razón de 2-6 cápsulas diarias, según el caso.

MAITAKE

El maitake *(Grifola frondosa)* es un hongo comestible de gran porte, perteneciente a la familia Corialáceas, oriundo del oeste de Norteamérica (este de las Rocky Mountains), Europa y Asia (principalmente Japón y Corea). Al igual que con el *shiitake*, presenta polisacáridos representados principalmente por beta-glucanos (compuestos hidrosolubles de alto peso molecular). Las fracciones polisacáridas "D" y "MD" del *β-1,6-glucano* demostraron poseer efectos inmunoestimulantes y una fuerte actividad citotóxica en cobayos (mayormente cuando se asocia a *mitomicina C)* sobre algunas líneas celulares tumorales (MM-46, IMC), mediante activación de la IL-1 = *interleukina-1*. La administración de extractos elaborados con la fracción D junto a extractos secos totales de *ganoderma* incrementaron entre 1,2 a 1,4 veces la capacidad de respuesta inmunocelular de pacientes con cánceres de hígado, pulmón y mama que recibían tratamiento quimioterápico.



Estructura del beta-D-glucano



La fracción D del *β-1,6-glucano* demostró *in vitro* incrementar entre 1,5-3 veces la actividad de los linfocitos NK (natural killer) y linfocitos T. Al respecto, evidenció promover la producción de IL-1, IL-12 e IL-18 (a partir de los macrófagos) e interferón gamma (IFN-γ) a partir de los esplenocitos. Asimismo, la fracción D y el *grifolano* demostraron aumentar la actividad macrofágica por incremento de la producción de TNF-α, estimular al factor de crecimiento endotelial vascular, facilitando así los mecanismos de angiogénesis y promover la expresión del ARNm de la enzima *óxido-nítrico-sintetasa inducible (iNOS)* involucrando de esta manera a la producción de *óxido nítrico* dentro de los mecanismos antitumorales. Tradicionalmente se consume como alimento. Suele adicionarse al té o a sopas, a razón de 3-7 g al día. Existen productos en el comercio con este hongo, solo o asociado a *Ganoderma lucidum y/o Lentinus edodes y/o Coriolus versicolor.* También se comercaliza el beta-glucano estandarizado en Europa, Asia y EE.UU.

REISHI

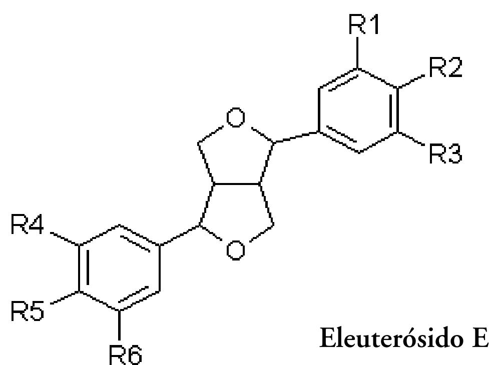
El reishi *(Ganoderma lucidum)* es otro importante hongo medicinal, perteneciente a la familia de las *Ganodermatáceas,* originario de las regiones tropicales de Oriente. Crece preferentemente sobre la base de la leña viva o muerta de árboles caducos (en especial sobre *robles, hayas o ciruelos).* Está constituido principalmente por los *polisacáridos BN3-A, BN3-B, BN3-C* (solubles en agua) y *hetero-β-D-glucanos,* conocidos como *ganoderanos A, B* y *C* (insolubles en agua). También son importantes algunos triterpenos, como los *ácidos ganodéricos.*
La actividad sobre el sistema inmunitario está relacionada con el papel que juegan principalmente los polisacáridos (hetero- -D-glucanos) insolubles en agua. Los *ácidos ganodéricos* demostraron *in vitro* incrementar la proliferación de esplenocitos inducida por *concanavalina-A*. Respecto al papel que juegan los polisacáridos *BN3-A, B y C,* se ha observado experimentalmente que producen también un incremento en la proliferación de linfocitos inducida por *concanavalina A,* con una mayor incorporación de la base *timidina tritiada* en las células de bazo normales, en especial en aquellos animales (ratas) no tan jóvenes.

Por otra parte, los polisacáridos *BN3-A y BN3-C* demostraron un efecto antagónico sobre la actividad supresora de la *hidrocortisona* en la respuesta de proliferación de células del bazo de ratón. En estudios experimentales sobre SIDA, diferentes derivados triterpénicos aislados del extracto metanólico de *ganoderma* fueron testeados. Tanto el *ganoderiol F* y *ganodermanotriol* demostraron *in vitro* ser activos frente al HIV-1 con una concentración inhibitoria de 7,8 μg/ml. En tanto la actividad de los *ácidos ganodéricos B, C1, H* y *α,* y el *ganoderiol A* y *B* demostraron una moderada actividad anti HIV-1 proteasa.
La introducción de polisacáridos de *ganoderma* en dosis de 100 μg/ml en cultivos de macrófagos demostró incrementar la producción de citoquinas, tales como *interleuquinas IL-1β*, *IL-6* y el *factor de necrosis tumoral (TNF-α).* En dosis de 25-100 μg/ml se demostró un incremento en la liberación de *interferón* por parte de los linfocitos T. La administración de células mononucleares con contenido en citoquinas derivadas de polisacáridos de *reishi*, demostró suprimir la proliferación y clonogenicidad en cultivos celulares de células leucémicas HL-.60 y U-937, a la vez que indujeron la apoptosis de dichas líneas celulares.
En otro orden de cosas, los polisacáridos de *ganoderma* demostraron ejercer un efecto inmunoprotector en ratones morfino-dependientes. En efecto, dichos polisacáridos produjeron la normalización de varios parámetros inmunológicos deprimidos por el uso abusivo de *morfina*, lo cual abre las puertas a un futuro estudio para la aplicación de *reishi* en los trastornos inmunitarios de los pacientes adictos a opiáceos. En EE.UU y Europa se venden cápsulas con 300 mg de polvo de Reishi, administrándose dos cápsulas tres veces por día. Máximo 12 cápsulas diarias (según la patología).

GINSENG SIBERIANO

Conocido también como *eleuterococo (Eleutherococcus senticosus),* esta especie guarda ciertas similitudes en su accionar, con referencia al *Panax ginseng*. El *eleuterococo* es oriundo de la ex-Unión Soviética, en especial de los distritos siberianos de Primorski y Jaborovsk donde conforma extensos bosques que cubren cerca de 10 millones de hectáreas. También se lo encuentra, aunque en menor medida, en la región de Amur y en la isla de Sajalin. Los estados de Japón, Corea del Sur y China (provincias del noreste: Shansi y Hopei) son el resto de países que conforman el hábitat natural de este arbusto. Se emplea medicinalmente la corteza de la raíz, la cual contiene una serie de lignanos denominados *eleuterósidos* *(A, B, B_1, B_4, C, D, E, E_1, E_2, F, G, I, K, L* y *M)*, así como *polisacáridos (eleuteranos)* denominados *PES-A* y *PES-B.*
Una de las principales acciones está en relación a su efecto inmunomodulador, en el cual jugarían un papel fundamental los polisacáridos *PES-A* y *PES-B*. Dichos polisacáridos se han comprobado más activos que los de *Astragalus membranosus*. De acuerdo con un estudio llevado a cabo en el Instituto Sueco de Hierbas de Gothemburgo, el espectro inmunomodulador del *eleuterococo* aumenta cuando se combina con *Schizandra sinensis* o con *Andrographis paniculata,* lo cual habla de un efecto sinergizante entre estas especies.





Eleuterósido E

Por su parte, los polisacáridos *PES-A y B* estimulan *in vitro* la formación de anticuerpos específicos contra la albúmina en sangre de vacas. En experiencias *in vivo* con animales, se pudo constatar un aumento de los granulocitos y macrófagos circulantes. Por otra parte, la actividad inmunomoduladora demostrada por un incremento de la actividad fagocitaria *in vitro,* en modelos de quimioluminiscencia, podría abrir un camino importante en la lucha contra las enfermedades inmunosupresoras como el SIDA.

Dicha investigación sugiere que las sustancias inmunoestimuladoras halladas, producen una estimulación no específica del sistema de defensas, característico de los vegetales adaptógenos. En este sentido, la administración de extractos de *eleuterococo* ha demostrado, *in vivo,* un incremento del poder fagocitario de los granulocitos y monocitos del organismo frente a *Candida albicans*. El producto Kan Jang® (combinación de extractos estandarizados de *Andrographis paniculata* y *E. senticosus)* demostró inhibir *in vitro* la proliferación linfocitaria en sangre periférica, a la vez que evidenció intervenir en la formación de INF-γ, TNF-α y con los marcadores inmunológicos *neopterina,* β_2*-microglobulina* y receptores solubles para la IL-$_2$.
El empleo del *eleuterococo* en China se preconiza como preventivo de resfríos y gripes. Las regiones del noreste de China tienen alta prevalencia de bronquitis crónica debido a sus condiciones atmosféricas, de manera tal que la toma de este producto se ha popularizado mucho en este tipo de afección. En un estudio doble-ciego realizado en humanos voluntarios que durante seis meses habían consumido extractos de esta especie, el extracto etanólico en dosis de 30-40 ml diarios demostró ser el más efectivo, observándose un importante incremento en el recuento linfocitario, en especial sobre los niveles de los linfocitos T-helpers, sin alterar el resto de la serie blanca. Otro estudio similar sobre 10 voluntarios sanos con el mismo extracto, determinó que el *eleuterococo* influye marcadamente en la síntesis de citoquinas de manera dosis dependiente, esto es estimulando a bajas dosis las *interleuquinas IL-6* e *IL-13,* e inhibiendo a altas dosis la producción de las *interleuquinas IL-4, IL-5* e *IL-12*.
Un estudio nuevo estudio *in vitro,* efectuado con el extracto fluido etanólico total de *eleuterococo* demostró incrementar el nivel de las *interleuquinas IL-1* e *IL-6,* lo cual no pudo ser constatado con las fracciones aisladas de *eleuterósidos B* y *eleuterósidos E*. La interrelación entre el efecto adaptógeno y el inmunomodulador parecen jugar un papel muy importante en los procesos antiproliferativos, a la luz de las numerosas investigaciones de la psiconeuro-inmunoendocrinología, la cual sugiere una acción indirecta del *eleuterococo* sobre el sistema neuro-endócrino a través de la estimulación del sistema pituitario-adrenocortical.
Al respecto se ha podido verificar que a la hora de haberse realizado una inyección intraperitoneal de extractos de *eleuterococo,* se produce un aumento en los niveles plasmáticos de *corticosona*. En las reacciones a las situaciones de estrés prolongadas, se ha observado en animales de laboratorio que las glándulas suprarrenales y el timo pueden sufrir atrofias funcionales, lo cual se evita mediante la administración previa de *eleuterococo.* Se venden en el mercado farmacéutico de EE.UU y Europa productos estandarizados en base a esta planta (35 mg de extracto) con valorización de *eleuterósidos* (280 µgr). También extracto seco (10:1) 150 mg, con valoración del 0,8& en *eleuterósidos*.

UÑA DE GATO

Se trata de una planta arbustiva trepadora perenne, de grandes dimensiones, perteneciente a la familia de las *Rubiáceas,* oriunda de Sudamérica. Crece en la zonas selváticas y boscosas de Perú (desde el Departamento de Loreto hasta Madre de Dios y Cuzco), cuenca del Amazonas, Colombia (Chocó), Bolivia, Brasil, Guyanas, Panamá (Bocas del Toro y Valle del río Gatún), Nicaragua, Costa Rica, Bélice, Guatemala, Ecuador y Trinidad Tobago. La droga está constituida por la corteza interna de los tallos. En segundo término se emplean las hojas y la raíz.



Desde el punto de vista fitoquímico, está constituida por <u>*alcaloides oxindólicos*</u> con estructura pentacícilica y tetracíclica. De estructura pentacíclica: *pteropodina, isopteropodina-A* con sus isómeros *(especiofilina, uncarinas A, B, C. D, E y F), mitrafilina, isomitrafilina, F-mitrafilina, hirsuteína, hirsutina, dihidrocorianteína, isoajmalicina, akuammigina, corinoxeina, isocorinoxeina, 3,4-dehidro-5-carboxistrictosidina*. De estructura tetracíclica: *rincofilina e isorincofilina* (presentes en quimiotipos de *Uncaria tomentosa).* Si bien los alcaloides citados corresponden a aquellos aislados de la corteza, una parte muy importante también se encuentra en las hojas y la raíz, incluyendo estructuras oxindólicas tetracíclicas.
La actividad inmunomoduladora de la *uña de gato* fue observada a través de la estimulación *in vitro* de los procesos de fagocitosis, por medio de extractos alcohólicos previamente alcalinizados, tratados con etilacetato y posteriormente acidificados.
Se llega a esta conclusión tras realizar el test de los granulocitos, el cual permite medir la actividad defensiva de los glóbulos blancos, como así también por técnicas de quimioluminiscencia, que mide el grado de fagocitosis de los leucocitos por medio de multiplicadores de la luz. En ambos estudios el alcaloide *isopteropodina* demostró poseer la más alta actividad fagocítica, seguido por *isomitrafilina, isorincofilina y pteropodina* con un 50% menos de efectividad. En tanto *mitrafilina* y *rincofilina* no demostraron actividad. También se pudo observar que los efectos de estimulación fagocitaria fueron mayores en los extractos totales respecto a los alcaloides aislados, lo cual habla de una acción sinérgica entre sus constituyentes.

La actividad fagocitaria fue comprobada por medio de una mayor proliferación de los granulocitos neutrófilos y macrófagos, a la vez que existía una mayor producción de *linfoquinas* (sustancias de intercomunicación linfocitaria). El número de monocitos en ratas, tras la administración de extractos de *uña de gato,* evidenció un aumento sustancial (casi un 50%) tras una semana de tratamiento. Los granulocitos incrementaron en un 60% su poder fagocitario (medido a través del test de Brand con partículas Zimosan) en presencia de extractos al 0,01%. Bajo condiciones normales, los linfocitos T no observaron modificaciones proliferativas, pero sí bajo la presencia de antígenos, lo cual abre una puerta en la investigación de enfermedades como el *sarcoma de Kaposi, candidiasis sistémica, Sida, herpes y cáncer*.

Estudios *in vitro* con extractos de *uña de gato* (valorados con 6% de alcaloides oxindólicos totales) evidenciaron una estimulación importante en la producción de IL-1 e IL-6 por parte de macrófagos de ratas, de manera dosis dependiente. Dicha estimulación también pudo ser constatada con macrófagos estimulados por lipopolisacáridos. En un ensayo reciente realizado en conejos con estafilococcemia experimental, la administración durante 10 días de extractos acuosos de *Uncaria tomentosa* (14 cc/k/día) demostró incrementar el índice y la actividad fagocítica en relación a un grupo control.

En Münich, un grupo de investigadores estudiaron la actividad inmunoestimulante y el efecto biológico sobre los eritrocitos y diferentes cepas bacterianas. Para ellos, el principio activo de mayor interés estaba representado por los alcaloides oxindólicos que presentan, a su vez, un marcado efecto antiinflamatorio y citostático. Por su parte, los glicósidos del *ácido quinóvico* y los alcaloides influirían sobre la actividad macrofagocitaria, aumentando la misma y permitiendo así eliminar complejos inmunizantes determinantes de asma bronquial.

Todos estos resultados han alentado el estudio sobre una posible actividad inmunoestimulante de *Uncaria tomentosa* y de *Uncaria guianensis* en SIDA, lo cual se está actualmente desarrollando en una etapa preliminar. De acuerdo con estos estudios iniciales, los extractos de *uña de gato* no han demostrado hasta el momento actividad inhibitoria de la replicación *in vitro* del virus H.I.V. Entre las formas galénicas destacan la <u>*Decocción*</u> al 2% (corteza). Se administran 3-4 tazas diarias. Como <u>*Tintura*</u> (1:10), en alcohol de 70º., se administran 25-40 gotas, 2-3 veces al día. En forma de <u>*Polvo de Corteza:*</u> 2-4 g diarios.

WITHANIA

La *withania* (*Withania somnifera)* es una planta de la familia Solanáceas, originaria del sur de África, siendo luego distribuida hacia el África septentrional, región mediterránea, Europa meridional (Península Ibérica), Islas de Sicilia y Cerdeña, Egipto, Marruecos, Asia oriental, Pakistán, Sri Lanka e India. En este último país forma parte de la Medicina Ayurvédica y se la conoce como *ashwagandha*. La droga vegetal está representada por la raíz la cual contiene lactonas esteroidales conocidas como *withanólidos A-O, Q, R, T, U, Y y WS-1.*



Extractos en polvo de *withania* administrados por vía intraperitoneal, han demostrado propiedades inmunoestimulantes en ratones, generando una significativa movilización e incremento en la actividad fagocitaria de macrófagos peritoneales, como así también un incremento en la celularidad de médula ósea y en la actividad de enzimas lisosomales. En dicha actividad destaca la presencia de dos *glucósidos withanolídicos*: *sitoindósidos IX y X,* en cambio la *withaferina A* por separado demostró efectos inmunosupresores. A su vez, extractos de raíz de *withania* demostraron corregir en ratas la quimiotaxis macrofágica disminuida en presencia del agente carcinogenético *ochratoxina A.* Asimismo demostró actuar regulando los niveles de *interleuquina-1* y del factor de necrosis tumoral.

En monos sometidos a intoxicación por *azatioprima, prednisolona* y *ciclofosfamida*, la administración de extractos de *withania* redujeron la mielosupresión inducida por dichos fármacos. A su vez, se pudo constatar un incremento del peso, y en sangre un aumento en la concentración de hemoglobina, del número total de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

En ratas sometidas a toxicidad por *cisplatino*, se pudieron constatar efectos inmunoestimulantes en los lotes de animales que recibieron extractos de *withania*. Existen en India formulaciones líquidas conocidas como *Ashwagandharista* y *Balashwandharista*, donde la raíz de *withania* es el componente principal. Se preparan fermentando alcohol a partir de otras sustancias naturales, y se recomiendan como rasayanas (productos rejuvenecedores). Desde lo galénico, se prepara en forma de <u>*Polvo*</u> de la raíz (forma tradicional de consumo, conocido como *Ashwagandha choorna)*, administrándose 1-5 g dos veces al día en un poco de leche tibia y *ghee* (mantequilla clarificada). Se suele agregar *canela* y *azúcar negra* para evitar el sabor desagradable que suele tener esta planta. Como <u>*Extracto Seco Estandarizado*</u> se prepara en forma de tabletas conteniendo 300 mg de raíz, con estandarización de 4,5 mg de *withanólidos*.

LAPACHO

El lapacho *(Tabebuia avellanedae* y *T. impetiginosa)* es un árbol de Sudamérica, especialmente del norte de Argentina. El uso medicinal de su corteza interna es muy común en toda la región, atribuyéndosele un sinnúmero de propiedades. Desde el punto de vista fitoquímico, está conformado principalmente por naftoquinonas *(lapachol y beta-lapachona)* con propiedades antiinflamatorias, antitumorales e inmunomoduladora.



Tras conocerse mejor el contenido en *naftoquinonas* de su corteza, se observó actividad moduladora y estimulante sobre el sistema inmunitario, la cual resultó ser de tipo dosis-dependiente. A una concentración relativamente elevada (100 µg - 10 ng/ml) el *lapachol* provocó un efecto citotóxico o inmunosupresor sobre granulocitos y linfocitos humanos, pero en dosis inferiores (10 ng-10 fentogr/ml) el efecto fue contrario, es decir, inmunoestimulante. En ese sentido, el extracto metanólico de la corteza incrementó en un 25% la respuesta fagocitaria de macrófagos con microdosis de 1 picogramo/mL *in vitro*. Según H.Wagner (investigador alemán) estos ensayos indican que son necesarias mínimas dosis de *naftoquinonas* para lograr un efecto inmunoestimulante con esta especie, sin perjuicio de citotoxicidad.

Desde el punto de vista galénico, la coreteza interna puede prepararse en forma de *Decocción*: 15-20 g en 500 ml de agua. Hervir durante 5-15 minutos. Tomar a lo largo del día, repartido en 2-3 tomas; *Polvo*: 25 mg/k diarios, divididos en cuatro tomas después de las comidas. *Tintura* (1:5): 50-100 gotas, 1-3 veces al día. Existen preparados en el circuito farmacéutico de EE.UU y Europa, con estandarización en naftoquinonas.

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Corpus Ed. Rep. Argentina.
- Arteche García A. y Col. (1998). *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* Ed. Masson. 3ª Edición. España.
- Babynina L.; Voitenko H. and Bentsa T. (1994). Immunomodulating activity of nastoyka echinoceja purple in treatment of proliferative arthritis. *Farmatsevtychnyi Zhurnal*, Kiev. 4: 104-7.
- Baetgen D. (1988). Treatment of acute bronchitis in children: a practice study with an immunostimulant from *E. purpurea*. T. W. Pädiatrie. 1: 66-70.
- Barnes J. (1998)Lack of evidence of efficacy of echinacea in URTI. *Pharm. Journal*. 260: 67.
- Barrett B. (2003). Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine* 10 (1): 66-86.
- Bauer R. and Wagner H. (1991). Echinacea species as potential immunostimulatory drugs. Economic and Medicinal Plant Research. Academic Press, London. 5: 253-321.
- Berra J. (2000). Plantas Medicinales de la India. *Withania somnifera* Dunal (Ashwagandha). *Fitociencia*. 3 (1): 20-2.
- Blumenthal M. (Ed) et al. (1998). *The Complete German Commission E Monographs.* ABC, Austin, Texas.
- Blumenthal M.; Goldberg A.; Brinckmann J. (2000). *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs.* A.B.C. Austin, Texas.
- Bodinet C.; Beuscher N. (1991). Antiviral and immunological activity of glycoproteins from *E. purpurea radix. Planta Medica*. 57:A33-A34.
- Bodinet C, Lindequist U, Teuscher E, Freudenstein J. (2002a). Effect of an orally applied herbal immunomodulator on cytokine induction and antibody response in normal and immunosuppressed mice. *Phytomedicine* 9 (7): 606-613.
- Bodinet C, Mentel R, Wegner U, Lindequist U, Teuscher E, Freudenstein J. (2002b). Effect of oral application of an immunomodulating plant extract on Influenza virus type A infection in mice. *Planta Med* 68 (10): 896-900.
- Borchers A., Stern J., Hackman R., Keen C., Gershwin M. (1999). Mushrooms, tumors, and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med* 221(4):281-93.
- Bräunig B. et al. (1992). *Echinacea purpurea* radix for strngthening the inmune response in flu-like infections. *Zeisc. für Phytotherapie.* 13: 7-13.
- Camerino J. (1996). La Inmunidad. *Fitomédica*. 4: 26-33. Noviembre-Diciembre.
- Cañigueral S.; Vila R. and Wichtl M. (1998). *Plantas Medicinales y Drogas vegetales para Infusión y Tisana.* OEMF. International Inc.
- Chang S. (1992). *Sobre el tratamiento del Sida con medicinas de hierbas chinas.* En: *Estimular las defensas de otra forma.* Embid. A. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid.
- Chen W.; Hau D.; Lee S.; Wang C. (1995). Effects of *Ganoderma lucidum* on subset T-cell in spleen of gamma-irradiated mice. *Am. J. Chin. Med*. 23 (3-4): 71-80/289-98.

- Chen W.; Hau D.; Lee S. (1995). Psychoneuroinmunological effects of morphine and the inmunoprotection of *Ganoderma* polysaccharides peptide in morphine-dependent in mice. *Am. J. Chin. Med.* 23 (1): 71-80.
- Chen W. and Wang J. (1983). The effect of Ling zhi injection and three kinds of its extracts on the level of. 2-3-.D.F.G acid in erythrocites. *Chinese J. Integr. Med*. 3: 106.
- Cheung C.: Herbs that promote various types of immune responses. *Amer. Coll. Trad. Chinese Med*. Nº 2. (1983).
- Cho Y.; Kim Y.; Lee I.; Choi M. and Shin Y. (1996). The effect of Korean Red Ginseng (KRG), zidovudine (ZDV) and the combination of KRG and ZDV on HIV-infected individuals. *J. Korean Soc. Microbiol*. 31 (3): 353-60.
- Cho Y.; Sung H.; Lee H.; Joo C. and Cho G. (2001). Long-term intake of Korean red ginseng in HIV1-infected patients: development of resistance mutation to zidovudine is delayed. *Int. Immunopharmacol*. 1 (7): 1295-1305.
- Chung E.; Lee K.; Lee Y.; Lee Y. and Lee S. (1998). Gingenoside Rg1 down-regulates glucocorticoid receptor and displays synergistic effects with cAMP. *Steroids*. 63 (7-8): 421-4).
- Clifford L., Nair M., Rana J., Dewitt D. (2002). Bioactivity of alkamides isolated from *Echinacea purpurea* (L.) Moench. *Phytomedicine* 9 (3): 249-53.
- Coeugniet E. and Kühnast R. (1986). Recurrent candidiases: adjuvant immunotherapy with different formulations of Echinacin . *Therapiewoche*. 36: 3352-8.
- Dahanukar S. and Thatte U. (1997). Current status of Ayurveda in phytomedicine. *Phytomedicine.* 4 (4): 359-68.
- Davis L, Kuttan G. (2000). Immunomodulatory activity of *Withania somnifera. J Ethnopharmacol* 71 (1-2):193-200.
- Dharmananda Subhuti (1992). *Fitoterapia China.* En *Estimular las Defensas de Otra Forma.* Embid A. Editorial de Medicinas Complementarias. Madrid.
- Dhuley J. (1998). Therapeutic efficacy of Ashwagandha against experimental aspergillosis in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 20 (1): 191-8.
- Dorn M. et al. (1997). Placebo-controlled, double-blind study of *Echinacea pallidae* radix in upper respiratory tract infections. *Complementary Therapies in Medicine*. 5 (1): 40- 2.
- Duke J. (1991). Hierbas con Potencial Anti-Sida. *Medicina Holística*. 28: 39-42.
- Fruehauf J.; Bonnard G.; Herberman R. (1982). The effect of lentinan on production of interleukin-1 by human monocytes. *Immunopharm*. 5: 65-74.
- Fulder S. (1977). The growth of cultured human fibroblasts treated with hydrocortisone and extracts of the medicinal plant *Panax ginseng. Exp. Gerontol*. 12: 125-131.
- Fullerton S.; Samadi A.; Tortorelis D. (2000). Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol. U*rol. 4 (1): 7-13).
- Gaisbauer M.; Schelich T.; Stickl H. and Wilczek I. (1990). Untersuchungenzum einfluss von *Echinacea purpurea* M. auf die phagozytose von granulozyten mittels messung der chemiluminiszenz. *Arzeinmittel Forschung* Nº 40 (5): 594-8.
- Goel V, Chang C, Slama J, Barton R, Bauer R, Gahler R, Basu T. (2002). Echinacea stimulates macrophage function in the lung and spleen of normal rats. *J Nutr Biochem* 13 (8): 487.
- Ishibashi K., Miura N., Adachi Y., Ohno N., Yadomae T. (2001). Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3-beta-D-glucan, and production of tumor necrosis factor by macrophages in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem* 65(9):1993-2000.
- Kenarova B.; Neychev H.; Hadjiivanova C. *et al*. (1990). Immunomodulating activity of gingenoside Rg1 from *Panax ginseng. Japan. J. Pharmacol*. 54: 447-54.
- Kodama N, Komuta K, Sakai N, Nanba H. (2002). Effects of D-Fraction, a Polysaccharide from *Grifola frondosa* on Tumor Growth Involve Activation of NK Cells. *Biol Pharm Bull* 25(12):1647-50.
- Kim L., Waters R., Burkholder P. (2002). Immunological activity of larch arabinogalactan and Echinacea: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Med Rev* 7 (2):138-49.

- Kodama N, Komuta K, Sakai N, Nanba H. (2002). Effects of D-Fraction, a Polysaccharide from *Grifola frondosa* on Tumor Growth Involve Activation of NK Cells. *Biol Pharm Bull* 25(12):1647-50.

- Kreutzkamp B. (1984). Componentes de bajo P.M. con efecto inmunoestimulador en la *Uncaria tomentosa, Okoubaka y otras drogas.* Tesis. Instituto de Biología Farmacéutica de la Universidad de Munich..
- Kreutzkamp B. *et al* (1985). Die alkaloide van *Uncaria tomentosa* and ihre phagozytose-steigernde wirkung. *Planta Med*. 5: 419-423.
- Lee Y.; Chung I.; Lee I. *et al*. (1997). Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from *Panax ginseng. Anticancer Res*. 17: 323-31.
- Lemaire I.; Assinewe V.; Cano P.; Awang D. and Arrason G. (1999). Stimulation of interleukin-1 and -6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa. J. Ethnopharmacol*. 64 (2): 109-15.
- Liu J.; Wang S.; Liu H.; Yang L. and Nan G. (1995). Stimulatory effect of saponin from *Panax ginseng* on immune function of lymphocytes in the elderly. *Mech. Ageing Dev*. 83 (1): 43-53.
- Liu M.; Li J.; Kong F.; Lin J. and Gao Y. (1998). Induction of immunomodulating cytokines by a new polysaccharide-peptide complex from culture mycelia of *Lentinus edodes. Immunopharmacol*. 40 (3): 187-98.
- Mayell M. (2001). Maitake extracts and their therapeutic potential. *Altern Med Rev* 6(1):48-60.

- Melchart D.; Linde K.; Worku F.; Bauer R. and Wagner H. (1994). Immunomodulation with *Echinacea*: a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine*. 1: 245- 254.
- Ooi V. and Liu F. (2000). Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Curr. Med. Chem*. 7 (7): 715-29.
- Rege N.; Thate U.; Dahanukar S. (1999). Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic Medicine. *Phytother. Res*. 13 (4): 275-91.
- Roesler J. et al. (1991). *Internal J Immunopharmacol.* 13 (1): 27- 37.
- Salazar N.; Sánchez C. y Rodríguez N. (2000). Efectos de *Uncaria tomentosa* sobre el índice fagocítico y la supervivencia en conejos con estafilococcemia inducida. 1º Congreso FITO 2000. Abstract P-124. Lima, Perú. 27-30 de setiembre.
- Sanzen I, Imanishi N, Takamatsu N, Konosu S, Mantani N, Terasawa K, Tazawa K, Odaira Y, Watanabe M, Takeyama M, Ochiai H. (2001). Nitric oxide-mediated antitumor activity induced by the extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in a macrophage cell line, RAW264.7. *J Exp Clin Cancer Res* 20(4):591-7.
- Panossian A., Davtyan T., Gukassyan N., Gukasova G., Mamikonyan G., Wikman G. (2002). Effect of andrographolide and Kan Jang--fixed combination of extract SHA-10 and extract SHE-3--on proliferation of human lymphocytes, production of cytokines and immune activation markers in the whole blood cells culture. *Phytomedicine* 9 (7): 598-605.
- Scaglione F.; Cattaneo G.; Alessandria M. and Cogo R. (1996). Efficacy and safety of the standardized ginseng extract G115 for potentiating vaccination against common cold and/or Influenza Syndrome. *Drugs Expt. Clin. Res*. 22 (2): 65-72.
- Schöneberger D. (1992). The influence of immune stimulating effects of pressed juice from *Echinacea purpurea* on the course and severity of cold*s. Forum Immunology*. 8: 2-12.
- Schwarz E., Metzler J., Diedrich J., Freudenstein J., Bode C., Bode J. (2002). Oral administration of freshly expressed juice of *Echinacea purpurea* herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Immunother* 25 (5): 413-20.
- Schumacher A. & Friedberg K. (1991). The effect of *E. angustifolia* on non specific cellular immunity in the mouse. *Arzneimittelforschung*. 41 (2): 223-7.
- See D.; Broumand N.; Sahl L. and Tilles J. (1997). In vitro efects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency. *Immunopharmacol*. 35 (3): 229-35.
- Sia G. and Candlish J. (1999). Effects of shiitake extract on human neutrophils and the U937 monocytic cell line. *Phytother. Res*. 13 (2): 133-7.
- Sicha J.; Hubik J. and Dusek J. (1989). Substances in the Echinacea family wich are potential antiviral agents and immunostimulants. *Cesk Farm*. 38 (9): 424-8.
- Singh V.; Agarwal S.; Gupta B.: Immunomodulatory activity of *Panax ginseng* extract. *Planta Med*. 50: 462 (1984).
- Smolina T.; Solov'eva T. and Besednova N. (2001). Immunotropic activity of panaxans-bioglycans isolated from ginseng. *Antibiot. Khimioter*. 46 (7): 19-22.
- Sonoda Y.; Kasahara T.; Mukaida N. *et al.* (1998). Stimulation of interleukin-8 production by acidic polysaccharides from the root of *Panax ginseng. Immunopharmacol.* 38 (3): 287-94).
- Steinmuller C.; Roesler J.; Grottup E.; Franke G.; Wagner H. and Lohmann Matthes M.(1993). Polysaccharides isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosupressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes. Int. J. Immunopharm*. 15: 605-14.
- Tachikawa E.; Kudo K.; Kashimoto T. *et al.* (1997). Effects of ginseng saponins on receptor stimulation-responses. Nippon *Yakurigaku Zasshi*. 110 (Suppl. 1): 126P-131P.
- Van Ginkel A. (1997). Monografía: Equinácea. *Rev. Fitomédica*. 9: 72-81.
- Wagner H.; Proksch A.; Kreutzkamp B.; Bauer J. and Vollmar A. (1985). In vitro phagocytosis stimulation by means of isolated plant compounds measured in the phagocytosis chemoluminiscense model. *Planta Medica* 139-144.
- Wagner H. (1997). Herbal immunostimulants for prophylaxis and therapy of colds and influenza. *Eur J Herbal Med* 3: 22-30.
- Wagner H.; Kreutzkamp B. and Jurcic K. (1985). The alkaloids of *Uncaria tomentosa* and their phagocytosis increasing effect. *Planta Med*. 51: 419-23.
- Wagner H. (1992). *New antiinflamatory and inmunoestimulatory plant drugs from South América.* Primer Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina. Salerno, Italia.
- Wang S.; Hsu M.; Hsu L.; Tzeng C.; Lee S.; Shiao M. and Ho C. (1997). Immunomodulatory effects of *Ganoderma lucidum. Int. J. Cancer*. 70 (6): 699-705.
- Wildfeuer A. and Mayerhofer D. (1994). The effects of plant preparations on cellular functions in body defense. Arzneimittel Forschung. 44 (3): 361-66.
- Zhen H. (1983). Tonifyng and benefiting decoctions in relation to immune responses*. J. American Coll. Traditional Chinese Med*. 2: 3-15.
- Ziauddin M.; Phansalkar N.; Patki P.; Diwanay S. and Patwardhan B. (1996). Studies on the immunomodulatory effects of Ashwagandha. *J. Ethnopharmacol*. 50 (2): 69-76.

ANTITUMORALES VEGETALES



Introducción

El *cáncer* consiste en la proliferación anómala de células malignas, con una tendencia particular a invadir otros tejidos adyacentes, hecho que se conoce como *metástasis*. La localización y vía de propagación de las metástasis varía en función del cáncer que le dio origen. A mayor agresión tumoral, existe una menor memoria de estructura del tejido que le dio origen. Los antecedentes del huésped suelen ser importantes, ya sea por cuestiones hereditarias, ambientales o incluso nutricionales.

Características de las células tumorales

- **Proliferación desordenada.**
- **Capacidad de infiltración y diseminación (metástasis).**
- **Capacidad de alterar aspectos morfológicos celulares.**

En los países desarrollados, el cáncer se erige en la tercera causa de muerte (detrás de los accidentes de tránsito y las enfermedades cardiovasculares). El cáncer puede originarse a partir de cualquier tipo de célula y en cualquiera de los tejidos que forman parte del organismo. Se considera como un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y célula de origen. Los principales tipos de cánecer son:

a) *Sarcomas*: Derivan del tejido conectivo como huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo.
b) *Carcinomas*: Suelen ser los más frecuentes, derivando de tejidos epiteliales (piel, epitelios que cubren cavidades y órganos corporales) por lo que se denominan *carcinomas de células escamosas*, y de tejidos glandulares como los de la mama y la próstata, denominándoseles *adenocarcinomas*.
c) *Leucemias y Linfomas:* Son aquello cánceres provenientes de tejidos formadores de células sanguíneas. Caracterizan por producir inflamación de los ganglios linfáticos (adenitis), invasión del bazo y médula ósea, y sobreproducción de células blancas inmaduras.

Etiología

Son muchos los factores relacionados con la aparición de esta enfermedad. Sin lugar a dudas, el cáncer tiene una base genética, que puede estar determinada por la herencia o por otros factores externos (traumas, virus, productos o sustancias químicas, radiaciones, etc).

Herencia: Alrededor de un 5-10% de los cánceres tienen una base hereditaria, como suele ocurrir con los cánceres ginecológicos. En el caso del cáncer de colon, su mayor frecuencia aparece en familias con antecedentes de pólipos intestinales. Otro caso está dado por un tipo de retinoblastoma que sólo aparece cuando está ausente un gen supresor tumoral o antioncogen.

Productos Químicos: El *tabaco*, a través de la nicotina, el alquitrán y cientos de otras sustancias que se trasforman en carcinogenéticas durante la combustión, es una de las causas más importantes de cáncer. En lo atinente al cáncer de pulmón específicamente, el fumador incrementa 6 veces la posibilidad de su desarrollo, comparado a una persona no fumadora. El alcohol en altas dosis y tiempos prolongados de toma, se contituye en otro factor causal importante. Los vapores que emanan ciertas refinerías, la exposición a benzopirenos, cobre, cobalto, alquitrán de hulla, aflatoxinas de alimentos, nitrosaminas, etc, son hoy claros exponentes de agentes químicos directamente vinculados a determinados tipos de cáncer.

Radiaciones: La exposición a los rayos X o a los rayos ultravioletas (solares), producen alteraciones cromosómicas en el ADN, capaces de generar la aparición de células malignas. Las radiaciones actúan en realidad como iniciadores del cáncer (agentes inductores de carcinogénesis). Los tipos de cáncer más frecuentes determiandos por las radiaciones son cánceres de piel y leucemias.

Agentes Infecciosos: Tanto bacterias como virus y hongos se han relacionado con la aparición de determinados tipos de cáncer. Por ejemplo, el hongo *Pneumocystis carinii* (ó *Pneumocystis jiroveci)* y SIDA; la bacteria *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico; el *virus de Epstein-Barr* y linfomas; el *virus de la hepatitis* y carcinomas hepáticos; el *herpes virus tipo II* y carcinoma de cuello uterino; el *virus HTLV* y leucemia humana, etc. En el caso de los virus, se trata de adenovirus (salvo el HTLV que es un ARN o retrovirus). Las investigaciones sugieren que los oncogenes virales (capaces de trasformar células benignas en malignas) tienen su contrapartida en las células humanas normales: el protooncogén, u oncogén celular. Los oncogenes virales producen un tipo de proteína conocida como factor de crecimiento que facilita y estimula el crecimiento de las células tumorales.

Traumatismos: Se trata de agentes que causan irritación por contacto muy contínuo, como ser fricción sobre lunares de piel, el contacto d ela pipa con un determinado grupo de células del labio, cáncer de esófago por consumo de infusiones muy calientes, etc.

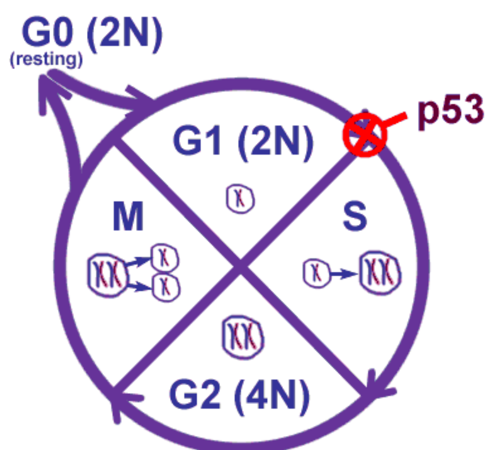
Exámenes Diagnósticos

Los más importantes se detallan en el siguiente cuadro:

LOCALIZACIÓN del TUMOR	TIPO DE EXAMEN
Útero	Citología cervical o Papanicolau
Mama	Autoexamen y examen clínico Mamografía.
Estómago	Radiología de doble contraste
Piel	Toma biopsia
Cerebro	TAC - RMN
Colon	Fibrocolonoscopía Biopsia
Leucemias	Examen de sangre Punción de médula ósea
Próstata	Tacto rectal - Biopsia Determinación del PSA

El Ciclo Celular

Se conoce como ciclo celular a la secuencia cíclica de procesos en la vida de una célula eucariota que conserva la capacidad de dividirse. Tenemos que tener en cuenta que *todas las células se forman a partir de células preexistentes*, por lo tanto el crecimiento y desarrollo de los organismos vivos depende del crecimiento y multiplicación de sus células. Cuando una célula se divide la información genética contenida en su ADN debe duplicarse de manera precisa y luego las copias se transmiten a cada célula hija. Todo ciclo celular tiene una etapa de crecimiento, una segunda etapa de duplicación del ADN y luego una tercera de replicación y finalmente una cuarta de separación de las dos células hijas, culminando así la división celular.



CICLO CELULAR

G-0 = Estado de reposo celular
G-1 = La célula crece. Al llegar a un determina - do tamaño entra en la fase S.
S = La célula sintetiza ADN en una proporción del doble del original.
G-2 = Con el ADN duplicado la célula se prepara para la mitosis.
M = Mitosis celular (2 nuevas células). Cada célula nueva recibe idéntica cantidad de cromosomas.

El **gen p53**, se halla ubicado en el brazo corto del cromosoma 17, participando en la codificación de una proteína nuclear de 53 KDa, de ahí su nombre. Este gen es fundamental para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN deteniendo el ciclo celular en caso de ocurrir mutaciones. Se trata de un gen supresor tumoral que desempeña un rol fundamental en la apoptosis (muerte celular programada) y control del ciclo celular. En caso de existir un gen P53 defectuoso permitiría la proliferación de células anormales, generando así la aparición de células malignas (alrededor de un 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones en el gen p53).

¿Como actúan los agentes antitumorales?

La mayor parte de los fármacos citotóxicos afectan la síntesis de ADN. Son más efectivos cuanto mayor sea la actividad proliferativa de la célula maligna. En cambio, en las fases de reposo su actividad es casi nula. Algunos únicamente son efectivos en una fase determinada del ciclo, mientras que otros lo son en todas las fases (agentes alquilantes como el *clorambucilo* y *ciclofosfamida*). Es común atacar el cáncer con agentes citotóxicos que actúen en diferentes etapas del ciclo celular. Su problema o efecto adverso principal radica en que son citotóxicos para todas las células que experimentan división celular rápida, ya sean malignas o benignas.
Por ejemplo en la fase M actúan los inhibidores de la mitosis *(vincristina, vinblastina, paclitaxel, colchicina, griseofulvina),* los cuales se fijan a la tubulina bloqueando la formación del huso mitótico y deteniendo así la mitosis. Entre los inhibidores de las topoisomerasas I y II (enzimas nucleares que dividen las hebras del ADN necesarias para su replicación y para la trascripción del ARN) contamos con el *etopósido, tenopósido y camptotecina.*
Como puede observarse, varias de las principales drogas empleadas en oncología provienen de la naturaleza (incluyendo hongos), siendo la mayoría sintetizadas o hemisintetizadas a partir de la propia materia prima vegetal.

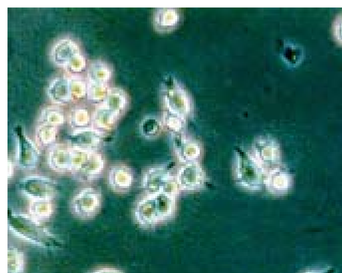
- Vincristina = *Vinca major.*
- Vimblastina = *Vinca major*
- Paclitaxel = *Taxus baccata.*
- Colchicina = *Colchicum autumnale.*
- Cerubidina = *Streptomyces coeruleorubidus*
- Griseofulvina = *Penicillum janczewsky*
- Etopósido = *Podophyllum peltatum*
- Tenopósido = *Podophyllum peltatum*
- Camptotecina = *Campthoteca acuminata*
- Adriamicina = *Streptomyces peucetius*

Técnicas de comprobación de actividad antitumoral

A) **Tumor de disco de papa**: Se trata de una técnica descripta por Ferrigni et al. (1982) en el que se inducen tumores en discos de papa por medio de la introducción de *Agrobacterium tumefaciens*, los cuales deben ser inhibidos por moléculas bioactivas presentes en los extractos. Este procedimiento ha demostrado buena correlación con citotoxicidad en células tumorales.

B) **Citostáticos (líneas celulares)**: Se trata de ensayar diferentes extractos en cultivos celulares malignos, a efectos de evaluar una actividad citotóxica (mata las celulas) o citostático (detiene el crecimiento celular). Entre las líneas celulares más usadas para investigar actividad citotóxica:

- A431 : Carcinoma de células escamosas humanas.
- BCA-1: Carcinoma humano de mama.
- CA-755: Adenocarcinoma de ratón.
- COL-2: Cáncer humano e colon.
- HeLa: Carcinoma humano (línea celular).
- HT-1080: Fibrosarcoma humano.
- KB: Carcinoma epidermoide nasofaríngeo.
- KB-VI: Idem al anterior pero resistente a drogas.
- L-1210: Leucemia linfoide de ratón.
- Lewis: Carcinoma de pulmón de ratón.
- LNCaP: Cáncer humano de próstata.
- LUC-1: Cáncer humano de pulmón.
- MEL-2: Melanoma humano.
- P-388: Leucemia linfocítica de ratón.
- U373: carcinoma humano de la mama.
- Walker 256: Carcinosarcoma de rata.
- ZR-75-1: Carcinoma humano dse la mama.
- Carcinoma ascítico de Ehrlich (trasplantado).



Cultivo P-388

PLANTAS MEDICINALES CON POTENCIAL UTILIDAD ANTITUMORAL

Existen varias plantas medicinales que *a priori*, han demostrado su potencial utilidad en el abordaje de diferentes patologías tumorales. Entre ellas destaca:

MUÉRDAGO EUROPEO (*Viscum album* L.)



Se trata de un planta leñosa, hemiparásita y perenne, perteneciente a la familia de las Lorantáceas. El muérdago es originario de la zona comprendida entre el norte de Europa, noroeste de África y regiones del mediterráneo. También se lo encuentra en Oriente, desde Irán, sur y centro de Asia hasta Japón. Parasita por lo general árboles caducifolios (rara vez Coníferas) entre los que destacan el manzano (principalmente), encina, álamo, espino albar, sauce, falsa acacia, castaño y roble.La droga está constituida por las hojas secas y ramas jóvenes. Entre los principales componentes químicos aparecen **Lectinas:** *viscumina* o ML-1 (sigla inglesa que significa mistletoe lectin 1), ML-2, ML-3. Predominan en el invierno, en bayas maduras y troncos añosos. Otros componentes importantes son los **fenilpropanos** y **lignanos** (hojas): *siringenina 4' glucósido, siringarresinol 4'-4" diglucósido (eleuterósido E), metil-mucoinositol* (1-6%).

Finalmente se han identificado: alcaloides (viscalbina), **viscotoxinas** (I, II, III, IV, A1, A2, A3, B, Ps-1), ácido cafeico y sus derivados, polisacáridos (galacturanos en tronco y hojas y arabinogalactanos en las bayas). El muérdago es una especie que debido a su gran cantidad de principios activos, ha sido investigado con gran profundidad, especialmente en Europa, en donde un producto obtenido de la fermentación del jugo de la planta durante 4-6 semanas (denominado Iscador®), fue objeto de numerosos ensayos.
También lo han sido productos elaborados a partir del extracto acuoso de la planta entera (Helixor®, Plenosol®, Isorel®) o con estandarización de lectinas (Eurixor®). El área inmunológica y oncológica es el sector excluyente de los trabajos realizados con esta especie.



Estudios en animales – In vitro
De acuerdo con las investigaciones del laboratorio suizo responsable de la fabricación del *Viscum album* inyectable (Iscador ®), la respuesta terapéutica del producto varía en función del árbol huésped de donde se extrae. El Iscador® «Q» y «U» proveniente de robles (Q=Quercus) y olmos (U=Ulmus), es el más utilizado y recomendado. También se encuentra el A (Abeto) y el P (Pino). La acción conjunta entre *lectinas, lignanos, polisacáridos* y *viscotoxinas* desarrollan una interesante actividad antitumoral e inmunoestimulante.

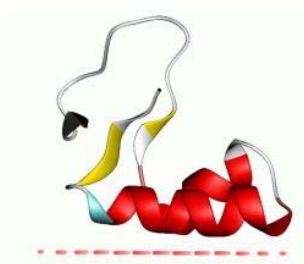


En orden de importancia, las *lectinas* han despertado el mayor interés científico al tratarse de glucoproteínas (P.M. 60.000) constituidas generalmente por dos cadenas polipeptídicas (A y B) unidas entre sí por puentes disulfuro, y por una parte glucídica. Se diferencian entre sí por el diferente peso molecular y por el azúcar con el cual están combinadas. La *lectina-1* (ML-1) se une fuertemente con lactosa y galactosa. La *lectina-3* se une con N-acetilgalactosamina, en tanto la *lectina-2* lo hace con los 3 azúcares de igual forma. La cadena polipeptídica B es la que comúnmente está unida al azúcar. La separación de la cadena A lleva a ésta, a entrar a la célula y bloquear en su interior la síntesis de proteínas, lo que conduce a la muerte celular al cabo de 24-72 hs.
Se ha visto que algunas células reaccionan más a ML-1, y otras a ML-2 o ML-3. Ello dependerá del azúcar que predomina en la membrana celula. Las *lectinas* demostraron presentar actividad aglutinante (generalmente a altas dosis), inmunomoduladora y citotóxica sobre cultivos de células tumorales. Recientemente se ha comprobado *in vitro* que las *lectinas* ejercen un efecto modulador en la síntesis de proteínas e inductor de la apoptosis celular tanto en células tumorales como en células del sistema inmune, en especial neutrófilos.
Dicha actividad apoptósica podría depender de un descenso de proteínas nucleares p53 y Bcl-2, como de la inhibición de la enzima telomerasa a nivel mitocondrial. Al respecto, la *lectina-2* demostró inducir la generación de sustancias pro-oxidantes (peróxido de hidrógeno entre otros) en cultivos de células mieloleucémicas U937, a la vez que induce la activación de la caspasa-9, determinando la apoptosis celular.
Tanto la actividad citotóxica como la inmunoestimulante, se han logrado con concentraciones muy bajas de *lectinas* (1 nanogramo/ml y 1 picogramo/ml, respectivamente). Estas bajas concentraciones están en relación a las dinamizaciones homeopáticas D_6 y D_{12}, lo cual habla de cierta analogía entre ambos tratamientos. En forma sintética se puede decir que las *lectinas* inhiben, por un mecanismo calcio dependiente, la síntesis proteica de las células tumorales. Además se fijan sobre residuos galactósidos (debido a su constitución glucósido-específica), interactúan con la unidad ribosomal 60s, estimulan la fagocitosis celular, la síntesis de linfocitos-T (natural killers) y la muerte celular programada (apoptosis). En cultivos de células endoteliales venosas humanas expuestas a extractos de muérdago, se pudo constatar una actividad apoptósica sobre las mismas, sumado a una actividad inhibitoria de la angiogénesis tumoral.

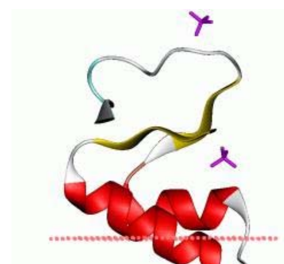
Por ejemplo, en casos de carcinomas orales de tipo escamoso, existen lugares o sitios de enlace específicos para neoglicoproteínas lactosiladas y secundariamente para lectinas N-acetil-galactosiladas, como ocurre en el caso del muérdago. Estas *lectinas*, han demostrado inducir la agregación de timocitos e incrementar la disponibilidad de calcio intracelular en ratas. Por otra parte, incrementan el nivel de endorfinas a nivel cerebral lo cual permite disminuir las sensaciones dolorosas.
Las *viscotoxinas* (mezcla de proteínas básicas de bajo peso molecular) actúan como agonistas de la acetilcolina, contrariamente a lo que ocurre, por ejemplo, con el veneno de las serpientes que son preferentemente antagonistas. Esta referencia es debido a la semejanza estructural con dichos venenos y a que en dosis muy altas, las *viscotoxinas* ejercen efectos tóxicos similares (hipotensión arterial, toxicidad en músculo cardíaco, etc). Caracterizan por su disolución en un medio ácido, de ahí que se encuentren en gran cantidad en preparados fermentados de muérdago por medio del ácido láctico. Estas sustancias (en especial las *viscotoxinas* A2, A3 y B), han demostrado en ratas inhibir el crecimiento de las células KB interactuando con el ADN. Un estudio *in vivo* a doble ciego, en ratas con carcinoma de vejiga inducido por la sustancia oncogénica Fanft, demostró menores porcentajes de desarrollo tumoral en los animales tratados con el extracto fermentado de muérdago, respecto al grupo control. La dosis fue de 76 mg/k/día, equivalente al 20% de la DL_{50}



Viscotoxina B



Viscotoxina A2



Viscotoxina A3

Del jugo exprimido de *Viscum album* se han identificado tres fracciones, las cuales en ensayos *in vitro* demostraron actividad inhibitoria en el crecimiento de diferentes líneas tumorales. Una de esas fracciones es rica en proteínas; la segunda fracción acuosa es rica en azúcares, al igual que la tercer fracción etérea soluble. La actividad antineoplásica ha sido ensayada *in vitro* sobre diferentes tipos de cultivos de células neoplásicas, tales como sarcoma 180, HeLa, carcinoma de pulmón ZL-75, células leucémicas y mieloma. Por otra parte, las *viscotoxinas* del muérdago demostraron experimentalmente disminuir la leucopenia producida por radio y quimioterapia (Kuttan G. & Kuttan R., 1993). Asimismo, evidenciaron incrementos en los niveles de IFN-gamma, el cual juega un rol muy importante en los procesos de reparación del ADN celular dañado por diferentes tóxicos, como la 4-hidroxiciclofosfamida o los rayos gamma.
En el caso del sarcoma 180 transplantado en ratas, se pudo observar una tasa de inhibición del crecimiento tumoral del 50%, con una dosis entre 0,35-0,52 mg/k. La acción inhibitoria parece ser más potente cuanto mayor sea la fracción rica en proteínas. Esta fracción también ha demostrado inhibir significativamente la síntesis de ADN y ARN en células del tumor ascítico Yoshida en ratas. Tanto el Iscador® «M» como el «Q», en dosis de 15 µg/ml, demostraron inhibir en un 70% el crecimiento de células de cáncer de mama humanas, línea celular MAXF-401NL. Por otra parte, no produjeron incremento del tejido tumoral en cultivos humanos de células de cáncer de próstata, estómago, riñón, útero, pulmón (células no pequeñas), S.N.C., leucemia y melanoma.
Estudios efectuados sobre metastasis tumorales en ratas, demostraron que los extractos acuosos de *V. album* administrados en forma parenteral, exhiben un efecto inhibitorio sobre diferentes modelos de metástasis experimental hematógena y no hematógena, como ser: melanoma B6, carcinoma colónico 26-M3, linfomas L5178Y y ML25. De igual modo, la administración intravenosa a ratones de un preparado estandarizado con *lectinas* de muérdago, produjo efectos antimetastásicos del melanoma B16F10 en pulmón. En modelos de inducción de cáncer en animales se hanobservado diferentes respuestas. La administración de Iscador M® por vía intraperitoneal en ratones (1 mg/dosis) ha resultado efectiva para contrarrestar la inducción de sarcomas por metilcolantreno. En cambio, en un modelo en ratas de inducción de cáncer de vejiga por N-metil-nitrosourea, la administración prolongada de *galactósidos lectínicos* de muérdago, no lograron detener el efecto inductor tumoral, ni produjeron respuestas inmunológicas locales.

En ratas, la combinación en partes iguales del extracto acuoso de *abeto (Abies alba)* junto al extracto acuoso de su parásito *Viscum album*, demostró inhibir la inducción de células malignas L-1210 por acción de benzopirenos. Las sustancias responsables serían las *lectinas* y *tioninas* del muérdago, junto con los monoterpenos presentes en el *abeto*. De modo similar, el suministro en forma conjunta del extracto estandarizado en *lectina-1* y agentes quimioterápicos (cicloheximida, taxol, cisplatino y doxorrubicina) ha demostrado incrementar el efecto citotóxico sobre cultivos de células carcinomatosas de pulmón humano.

Ensayos en humanos
Más de 50 estudios clínicos han sido efectuados con preparados de muérdago inyectables (generalmente por vía subcutánea) en los últimos 30 años. Algunos de esos trabajos han sido cuestionados en virtud de fallas en la concepción o diseño de los mismos, como ser escaso números de pacientes, falta de trabajos a doble ciego y/o falta de datos referidos a la farmacocinética del producto.
A fines de los ‘70 se publicó un estudio concerniente a la acción de Iscador® sobre dos grupos de pacientes operados de carcinoma bronquial por el mismo cirujano. El grupo que recibió el tratamiento convencional tuvo un porcentaje de supervivencia a 6-8 años del 15%, en cambio el grupo tratado posteriormente con *V. album* logró tasas de supervivencia del 37,8%. Otros tres estudios comparativos sobre supervivencia de pacientes con cánceres de mama (estadío III), cáncer de pulmón (40 casos) y cáncer de estómago, fueron evaluados. En todos los casos se observó una mayor tasa de sobrevida en los pacientes que recibieron muérdago respecto a los grupos control.
En contrapartida, un estudio multicéntrico controlado, a doble ciego, que empleó Iscador®, sobre un total de 408 pacientes con carcinoma bronquial, no reveló mejorías clínicamente significativas respecto a un preparado multivitamínico empleado como placebo. No obstante, la sobrevida del grupo tratado con Iscador® tuvo un promedio de 9,1 meses, frente a los 7,6 meses del grupo placebo A los 2 años, el 11,5% de los pacientes con Iscador® continuaba con vida frente al 10,1% del grupo placebo.



Un estudio llevado a cabo en Suiza sobre 16 pacientes con cáncer de páncreas a los cuales se les suministró un preparado estandarizado inyectable con la lectina ML-1 (Eurixor®), dos veces a la semana durante 5 meses, demostró mayores tasas de sobrevida respecto a las estadísticas habituales para estos casos. También evidenció una mayor tasa de sobrevida y mejor calidad de vida la administración subcutánea del mismo preparado (2,5 g/k) durante un período de 3 meses, en un estudio que abarcó 884 pacientes con diferentes tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama y de colon.
Finalmente, un metaanálisis llevado a cabo en Alemania sobre 10.228 pacientes con cáncer de diferente etiología, de los cuales 1.668 recibieron tratamiento con extractos estandarizados de lectinas de muérdago (Iscador®), reveló que en los grupos tratados con este fármaco las tasas de sobrevida fueron mayores al 40% en promedio respecto a los grupos control, lo cual evidencia su utilidad como droga oncológica.

Efectos Adversos:
Las **viscotoxinas** (abundantes en los frutos) son tóxicas a nivel digestivo, debiéndose omitir cualquier consumo humano de las mismas. Recordar que las *viscotoxinas* no son solubles en agua, debiéndose incorpor en soluciones inyectables. Bajo aplicación local y en altas dosis puede presentar efectos necrotizantes, por lo que sólo se recomienda cuando se deseen tratar ciertos tumores de piel.
La administración de 2,5 mg del extracto fermentado de *Viscum album* en 37 pacientes oncológicos fue bien tolerado en prácticamente la totalidad de los casos. Asimismo, un reporte sobre mil pacientes que recibieron el preparado comercial Iscador®, indicó una muy buena tolerancia del producto, observándose unos pocos casos de fiebre y leucocitosis leves. Por otra parte, la administración de extractos de *V. album* sobre células amnióticas de diez mujeres que experimentaron amniocentesis, no arrojaron cambios citogenéticos ni experimentaron mutagenicidad. En un estudio clínico que abarcó 884 pacientes con diferentes tipos de tumores, la administración de un extracto estandarizado con lectinas de muérdago (2,5 g/k/s.c.), produjo un 93% de tolerancia la cual fue considerada entre buena y excelente.
Pacientes portadores de HIV que han recibido extractos estandarizados de muérdago en forma subcutánea, demostraron una muy buena tolerabilidad del producto, registrándose unos pocos casos de gingivitis, fiebre y eosinofilia. El proteinograma arrojó, en algunos casos, un leve descenso en la tasa de proteínas y un discreto incremento de urea y creatinina.

Las glucoproteínas presentes en esta especie pueden provocar cuadros de hipersensibilidad alérgica.Las formulaciones inyectables que se expenden en Europa indican tomar algunos recaudos antes de iniciar el tratamiento: reposo luego del día de inyección, evitar antibióticos y antipiréticos durante las primeras 24 horas (suele ser común la elevación de la temperatura a 38,5-39º durante el primer día de aplicación). En mujeres, recomiendan administrar el producto recién a partir del 3er. día de la menstruación. Las aplicaciones deberán hacerse fuera del área de irradiación en aquellos casos sometidos a ese tratamiento.

Interacciones Medicamentosas
Extractos de muérdago pueden interferir con tratamientos antihipertensivos e hipotensores arteriales, antidepresivos, inmunosupresores y anticoagulantes.

Recomendaciones de Empleo Medicinal como Agente Antitumoral
La vía de administración parenteral es la que mejores resultados ofrece. De ahí que existan muchos preparados europeos inyectables a disposición de los médicos. Estas inyecciones se aplican en forma subcutánea y en el lugar proximal o vecino al tumor: por ejemplo en la región epigástrica en casos de un carcinoma de estómago. Existen diferentes concentraciones de los productos comercializados (desde el 0,00001% al 1%), los cuales se administran incrementando secuencialmente la dosis hasta hallar una concentración que sea efectiva. Se comienza con una concentración baja (por ej. 0,01%) y se continúa incrementando lentamente la concentración, a razón de 2-3 inyecciones por semana. Se suelen prescribir 2 series de 7 ampollas, separadas por 2 semanas de descanso.

UÑA DE GATO *[Uncaria tomentosa* (Will. ex Roem. & Schult) DC.]

Se trata de una planta arbustiva trepadora perenne, de grandes dimensiones, perteneciente a la familia de las *Rubiáceas,* caracterizada por presentar una altura cercana a los 20-30 metros. Existen alrededor de 60 especies del género *Uncaria,* todas ellas de regiones tropicales. Poco menos de 40 especies habitan África y Asia. En cambio en Sudamérica, se han informado tan sólo dos especies: *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* (debe tenerse en cuenta que con el nombre de *uña de gato* son denominadas popularmente en Sudamérica 22 especies botánicas diferentes, no teniendo nada que ver con las que aquí se exponen).



La *uña de gato* crece en las zonas selváticas y boscosas de Perú (desde el Departamento de Loreto hasta Madre de Dios y Cuzco), cuenca del Amazonas, Colombia (Chocó), Bolivia, Brasil, Guyanas, Panamá (Bocas del Toro y Valle del río Gatún), Nicaragua, Costa Rica, Bélice, Guatemala, Ecuador y Trinidad Tobago, entre los 600-800 metros de altitud sobre el nivel del mar (aunque existen algunos ejemplares encontrados a 2.500 metros de altura). La droga está constituida por la corteza interna de los tallos. En segundo término se emplean las hojas y la raíz. La corteza micorpulverizada presenta un color marrón rojizo con sabor amargo astringente.

En su composición química destacan alcaloides oxindólicos, de dos tipos: pentacíclicos y tetracícilicos. De estructura pentacíclica: *pteropodina, isopteropodina-A* con sus isómeros *(especiofilina, uncarinas A, B, C. D, E y F), mitrafilina, isomitrafilina, F-mitrafilina, hirsuteína, hirsutina, dihidrocorianteína, isoajmalicina, akuammigina, corinoxeina, isocorinoxeina, 3,4-dehidro-5-carboxistrictosidina*. De estructura tetracíclica: *rincofilina e isorincofilina* (presentes en quimiotipos de *Uncaria tomentosa).* Si bien los alcaloides citados corresponden a aquellos aislados de la corteza, una parte muy importante también se encuentra en las hojas y la raíz, incluyendo estructuras oxindólicas tetracíclicas. El total de alcaloides oxindólicos de especies cultivadas de acuerdo a cada parte de la planta es el siguiente: flores (2,10%, hojas (1,59%), corteza (0,50%) y ramas con espinas (0,32%).

En cuanto a la actividad antitumoral, los resultados aún están en discusión, ya que lo más probable es que tenga una función inmunoestimulante a través de un triple mecanismo: *estimulante de la fagocitosis, antimutagénico y antioxidante celular.* Dichos mecanismos tendrían mayor relevancia que una acción citotóxica propiamente dicha. Se espera la realización de ensayos clínicos en humanos a efectos de verificar la gran cantidad de trabajos *in vitro* y en animales llevados a cabo hasta la fecha.

Se pudo comprobar que el conjunto de alcaloides mezclados carece de muchas propiedades farmacológicas salvo cuando se agrega el tanino *catequina* al 10%. A través de algunos ensayos se ha podido obtener *epicatequina* y 4 procianidas diméricas (B1, B2, B4 y A1) que demostraron actividad inhibitoria de cultivos tumorales *in vitro,* lo cual fue confirmado posteriormente por otros investigadores. A iguales conclusiones llegaron investigaciones japonesas.

No obstante, los extractos libres de taninos han demostrado conservar la actividad contra determinados virus *in vitro,* produciendo a su vez una inhibición de la síntesis de ADN en el sarcoma ascítico 180 y un aumento del nivel de inmunoglobulinas en pacientes portadores de melanoma. La aplicación de los principales alcaloides oxindólicos sobre cultivos celulares de leucemia (HL-60 y U-937) demostraron un efecto antiproliferativo de cada uno de ellos a excepción de la *mitrafilina* El efecto más potente fue el producido por *uncarina F* con una IC_{50} = 21.7 y 29.0 µmol/litro para HL-60 y U-937, respectivamente.
Estudios realizados en ratas trasplantadas con el sarcoma ascítico 180, se demostró que la administración durante 10 días en su dieta de 50 mg/k de un extracto acuoso de *uña de gato,* si bien no logra detener el crecimiento del tumor, permite una mayor sobrevida (28-30 días) respecto al grupo control (16-18 días). Otros extractos han demostrado un efecto antiproliferativo en cultivos de células de cáncer de mama (MCF7), evidenciando una actividad inhibitoria del 90% en concentración de 100 mg/ml.
Estudios realizados en Alemania comprobaron que un grupo de pacientes tratados con quimioterapia, citostáticos y *Uncaria tomentosa* en forma conjunta presentaban mejor pronóstico de acuerdo a la evolución clínica, en relación a otro grupo de enfermos que sólo habían recibido quimioterapia y citostáticos. También se pudo observar que su administración mejoraba los efectos adversos provocados por quimioterápicos o AZT, en especial lo concerniente a la aparición de náuseas y caida del pelo.
Por otra parte, el extracto etanólico de *pteropodina* no ha demostrado tener actividad antitumoral en diferentes líneas celulares neoplásica. En tanto, extractos acuosos de *uña de gato* han demostrado disminuir la leucopenia inducida por quimioterapia en ratas. Finalmente cabe señalar que la *uncarina D* exhibió una débil citotoxicidad en cultivos tumorales de melanoma SK, tumor de Burkitt 549 y carcinoma de ovario SK-3 con una IC_{50} valorada entre 30-40 µg/ml; en tanto la *uncarina C* demostró también una débil citotoxicidad contra el carcinoma ovárico SK-3 con una IC_{50} de 37 µg/ml.
Es de tener en cuenta que en la génesis de los procesos tumorales, la acción mutágena de las formas activas del oxígeno y de los radicales libres han demostrado estar involucradas. De esta manera, la actividad antimutagénica presente en las sustancias naturales con propiedades antioxidantes han creado una nueva línea de investigación en oncología. Se pudo observar que diferentes extractos de *uña de gato* generan una reducción importante en la producción de sustancias mutagénicas, tanto *in vitro* como en individuos fumadores que utilizaban en el ensayo la decocción de la corteza por vía oral durante un período de tiempo determinado. Es sabido que en la orina de los fumadores se encuentran sustancias mutagénicas las cuales no existen en la orina de los no fumadores. Es así que luego de quince días de administración del producto a individuos fumadores, no se pudieron detectar sustancias mutagénicas en sus orinas.
Los extractos de *U. tomentosa* demostraron tener una acción protectora contra la fotomutagénesis inducida por *8-MOP* (*8-metoxi-psoraleno)* en combinación con U.V.A., en diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* de acuerdo al método propuesto por Ames. Al parecer, dicha acción estaría vinculada con los glicósidos del *ácido quinóvico*, flavonoides y taninos que brindarían una acción antimutagénica derivada de su comprobado efecto antioxidante. De igual modo el extracto liofilizado de corteza de *Uncaria tomentosa* demostró inhibir en un 45% la mutagénesis de *Salmonella typhimurium* (TA-102) inducida por *7,12 dimetilbenzantraceno*. Asimismo dicho extracto presentó en ratones efecto antimutagénico en cáncer de piel inducido por *dimetilbenzantraceno* y promovido por acetato de *tetradecanoilforbol.* Las actividades antiinflamatoria y antioxidante demostradas por diferentes extractos tanto en modelos animales como en humanos, sería un aditamento a la actividad antitumoral conferida a esta especie, dada la directa relación comprobada con las vías de la ciclooxigenasa y leucotrienos.

Efectos Adversos y/o Tóxicos:

Estudios en Humanos: A dosis ususales los extractos de uña de gato son bien tolerados. Ocasionalmente se han verificado episodios de fiebre, constipación o diarrea que aparecen durante la primera semana de toma y ceden ante la suspensión de la medicación. El exceso de cocción de los taninos puede resultar tóxico. En altas dosis se han reportado dos casos de síntomas pancreáticos y alteraciones del nervio óptico. Se aguardan aún los resultados de un protocolo para evaluar la eficacia y toxicidad de *uña de gato* en el tratamiento de pacientes con infección por HIV. En varios estudios clínicos efectuados sobre pacientes y voluntarios sanos, la administración oral de extractos secos y acuosos de uña de gato (100-350 mg/día) no produjo síntomas adversos o tóxicos. De acuerdo con los ensayos en humanos, en animales y por el uso tradicional, la probabilidad que pueda ocurrir algún episodio agudo de intoxicación por *uña de gato* es muy baja, debido a que se necesitarían importantes cantidades de la misma a ser ingeridas en un día.

Estudios en Animales - In Vitro: Altas dosis de extractos de *uña de* gato han demostrado un efecto anticonceptivo en animales de laboratorio. La administración a ratones por vía intraperitoneal de 2 a 5 g/k del extracto acuoso durante 18 días no produjo alteraciones orgánicas ni comportamientos anormales en los animales. En ese sentido el extracto acuoso tampoco demostró toxicidad en los ensayos biológicos sobre las bacterias *Photobacterium phosphoreum* y *Salmonella typhimurium* o sobre células ováricas de hámsters chino. Los estudios realizados tanto en Alemania como en Perú demostraron que *U. tomentosa* no es tóxica ni mutagénica. La DL_{50} en ratones del extracto seco de corteza de *uña de gato* fue calculada en 162 mg/k.
Por otra parte la DL_{50} de dos extractos estandarizados de corteza de *uña de gato* con 3% y 5% de alcaloides oxindólicos fue de 14.263 mg/k y 10.799 mg/k, respectivamente, lo cual es un indicador de su baja toxicidad. Otro estudio de toxicidad aguda llevado a cabo con el extracto acuoso liofilizado de la corteza arrojó una DL_{50} aproximada a los 15.000 mg/k, lo cual es indicador de una muy baja toxicidad.

Contraindicaciones: Se desaconseja su uso durante el embarazo, lactancia y en niños menores de seis años. Así también en portadores de trasplantes debido a una mayor probabilidad de rechazo. Se preconiza esperar un año luego de la toma del producto antes de aceptar un trasplante. También se recomienda no administrar *Uncaria tomentosa* dos días antes y dos días después de la aplicación de quimioterapia debido a su fuerte efecto inmunoestimulante, que puede acarrear síntomas desagradables para el paciente. Esto también se observa con otros tratamientos que utilizan proteínas externas, derivados de timo, inmunoglobulinas, vacunas, hormonoterapia con péptidos hormonales, etc. Tampoco se recomienda en pacientes hemofílicos que reciben crioprecipitados de plasma sanguíneo fresco.

Interacciones Medicamentosas: Los alcaloides de la *uña de gato* no se solubilizan correctamente en presencia de baja acidez estomacal, pudiendo por ello potenciar los fármacos H2-antagonistas. En virtud de ello se desaconseja su toma junto a la de preparados antiácidos. Asimismo se desaconseja su empleo cuando se esté administrando simultáneamente *ciclosporina* u otros fármacos inmunosupresores. También se han observado efectos adversos cuando se suministran conjuntamente proteínas exógenas inyectables (tratamientos celulares, hormonales, etc). Recientemente se ha constatado una actividad inhibitoria *in vitro* de extractos etanólicos de *Uncaria tomentosa* sobre el sistema citocromal P450-3A4, lo cual puede interferir con determinados medicamentos que se ingieran simultáneamente

Formas Galénicas: Se puede administrar la *Decocción*: Al 2% (corteza). Se administran 3-4 tazas diarias. Como *Tintura (1:10):* en alcohol de 70º, se administran 25-40 gotas, 2-3 veces al día. Como *Polvo de Corteza* se suministran 2-4 g diarios. Existen extractos secos de 300 mg por cápsula (equivalentes a 2,4 mg de alcaloides oxindólicos), administrándose para el cáncer hasta 6 cápsulas diarias.

GRAVIOLA *(Anonna muricata* L.)

Se trata de un pequeño árbol perenne, perteneciente a la familia de las *Annonáceas,* caracterizado por presentar una altura cercana a los 6-8 metros. Nativo de la América tropical, esta especie crece en la mayoría de las áreas calurosas de los trópicos, incluyendo el Amazonas. Introducida en África y el Pacífico sur desde hace un siglo aproximadamente. Se le conoce también con el nombre de *guanábano.* Varias son las partes que se emplean de esta planta: corteza, hojas, frutos, semillas y raíces. La mayoría de los trabajos están relacionados con las semillas (ricas en acetogeninas) y las hojas.



La composición química presenta como principales componentes a las acetogeninas, representadas por tetrahidrofuranos presentes en las semillas y hojas, entre los que destacan: *annomuricinas A, B* y *C, gigantetrocinas A y B, gigantetronenina, (cis y trans) gigantetrocinona, (cis y trans) 10-annonacina-A-ona, (2,4-cis)-isoannonacina, (2,4-trans)-isoannonacina, (2,4 trans)-isoannonacina-10-ona, muricinas A-I, muricatocinas A, B* y C, *muricoreacina, murihexocina C, murisolina, muricatenol, muricatetrocinas A y B, annonacina, annonacinona, annomutacina, annomontacina, cohibinas C y D, corosolina, corosolona, coronina (raíz), longifolicina, annocatalina, solamina, xilomaticina y goniotalamicina.*
También se aislaron alcaloides de tipo isoquinolínico: *annomonicina, annomurina, annonaína, annoniína, asimilobina, (+) coclaurina, nornuciferina, (+) reticulina.*

En el año 1976 fue llevado a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos un proyecto de estudio sobre citotoxicidad de las acetogeninas (derivados de ácidos grasos de cadena larga) encontrados en hojas y corteza de *graviola* que tendrían, *a priori*, efectos inhibitorios sobre diferentes líneas celulares de cáncer humano (NCI, 1976). En Cuba y China pudieron demostrar efectos citostáticos *in vitro* con el extracto acuoso, alcohólico y cetónico de *Annona muricata*.
Las acetogeninas *anomutacina* y (cis y trans) *10-annonacin-A-ona* han demostrado poseer citotoxicidad selectiva en cultivos de células tumorales de pulmón A-549. También evidenciaron citotoxicidad frente a células tumorales U-937 . Otro estudio demostró un efecto citotóxico selectivo frente a células adenocarcinomatosas de colon, con una potencia muy superior a *adriamicina*. De igual modo demostró efectos superiores *in vitro* a la *doxorrubicina* en cultivos de carcinoma nasofaríngeo humano. Las acetogeninas *muricinas H, I y cis-annomontacina* evidenciaron citotoxicidad en cultivos de hepatomas humanos Hep G(2) y Hep (2,2,15). Respecto a esta última línea celular hepática, la *annocatalina* mostró alta selectividad citotóxica. En su mecanismo de acción se verificó una disminución en los niveles de ATP por inhibición del complejo I implicado en el mecanismo de respiración mitocondrial, e inhibición de la NADH oxidasa de la membrana plasmática de las células tumorales.

Efectos Adversos y/o Tóxicos: Los trabajos en animales para evaluar toxicidad han dado resultados un tanto contrapuestos. La administracuión oral prolongada del extracto de hojas a ratas produjo fibrosarcomas en el esófago de algunos animales, en tanto por vía externa se evidenciaron casos de cánceres de mejilla en hámsters. Por el contrario, el empleo de extractos de hojas en dosis de 100 a 2000 mg/k a ratones por vía i.p. no produjo ninguna muerte. La administración oral de la decocción acuosa de la hoja fresca en dosis de 1-5 g/k tampoco produjo muertes en los animales testeados. Asimismo la administración consecutiva del mismo extracto a lo largo de dos semanas no produjo casos de toxicidad en los animales.
En estudios de toxicidad aguda y subaguda realizados en Brasil, acerca de la respuesta de los parámetros sanguíneos, urinarios y anatómicos de órganos de ratas y ratones a través de la administración de las hojas de *Annona muricata* a lo largo de 45 días, se pudo constatar que en el día 15º el nivel de proteínas plasmáticas comenzaba a descender, mientras la urea plasmática aumentaba. Paralelamente se observó leucocitosis, oliguria y disminución de la excreción de creatinina. Estos resultados podrían interpretarse como una estimulación en la síntesis de hormonas tiroideas, o inhibición de su degradación, y/o un aumento en la degradación de hormonas adrenales.
En personas que trabajan con semillas y corteza de esta especie se han reportado algunos casos de retinitis tóxica debido a la presencia de compuestos acetogénicos. Estudios toxiclógicos realizados con cremas cosméticas que contenían extracto de *Annona muricata* no produjeron eritemas, escamas ni edemas en el cutis a las 24, 48 y 72 hs. de ser aplicada. Debido a actividad úteroestimulante demostrada en animales, no se aconseja administrar esta especie durante el embarazo. Existen en comercios extractos secos en forma de cápsulas (100 mg por unidad).

PETIVERIA *(Petiveria alliacea* L.)

Se trata de una planta americana aromática, de unos 30 a 100 cm de alto, perteneciente a la familia de las *Fitolacáceas.* La *petiveria* crece en suelos degradados de climas cálidos de América, extendiéndose desde la Florida, México, Antillas hasta gran parte de Sudamérica. En Argentina abunda en las provincias del norte, litoral, Santa Fé y Buenos Aires. Existen cultivos en Cuba (desde 1986 en San Antonio de los Baños), India, Europa (desde el siglo XVIII) y más recientemente en África. Popularmente se le conoce como *anamú, petiveri, pipí o mapurite*



Medicinalmente se emplean la raíz (principa) y hojas. Desde el punto de vista fitoquímico se ha encontrado en la planta entera *triterpenos, cumarinas, beta-sitosterol, pinitol, alantoína, alcohol lignocerílico, ácido lignocérico, lignocerato de lignoceril* y *alfa-friedelinol.* En raíz y tallo se identificaron derivados sulfurados: *benzil-2-hidroxi-5-etil trisulfuro, sulfóxido de S-bencil-L-cisteína y tritiolaniacina.* También derivados bencénicos: *benzaldehido, ácido benzoico y dibenzil-trisulfuro.* La raíz además contiene *nitrato de potasio, cumarinas, tritiolaniacina, N-metil-4-transmetoxiprolina, alantoína, friedelina, ácido benzoico y beta-sitosterol.* En las hojas: *alantoína, nitrato de potasio, alcohol lignocerílico, lignocerato de lignoceril, ácido linoleico, ácido nonadecanoico, ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico.* También se reporta la presencia de *esteroides, terpenoides (isoarborinol, acetato de isoarborinol y cinamato de isoarborinol), saponinas, polifenoles y taninos.*

Las promisorias actividades antitumorales de la *Petiveria alliacea* han hecho que en Miami (USA) fuera creada en 1979 la *Anamú Foundation of America,* a iniciativa de investigadores cubanos exiliados. Precisamente en Cuba se han desarrollado importantes estudios en cáncer y leucemia utilizando *Petiveria alliacea* y *Solanum verbascifolium (tabaco cimarrón)* con resultados auspiciosos. En el Instituto Nacional de Oncología y Radiología de Cuba fue realizado, a mediados de los '70, un estudio sobre actividad antitumoral con los extractos etanólico y acuoso obtenidos de las hojas secas y pulverizadas de *petiveria*. En dicha prueba fueron empleados ratones albinos machos a los cuales se les implantó diferentes tipos de sarcomas (S-180 y S-37), carcinoma de Erhlich y adenocarcinoma mamario. Al finalizar el estudio se concluyó que los extractos ensayados no habían presentado actividad antitumoral.

En 1981 se publica un trabajo del Dr. Sergio Santana Sánchez en donde por vez primera se informa sobre 246 casos de cáncer (en especial leucemias) tratados exitosamente con esta planta. En cuanto al mecanismo de acción, estudios preliminares en ratones habían demostrado únicamente un aumento en la fagocitosis celular cuando se administraba la fracción no saponificable en forma intraperitoneal, en dosis de 0,5 ml. Asimismo la administración de 50 mg/k de extracto de *petiveria* demostró estimular la actividad fagocítica del sistema retículo endotelial de ratones inoculados con dosis letales de *Escherichia coli*, lo cual estaría relacionado con la presencia del *bencil-2-hidroxi-5-etil trisulfuro*.

En tanto, el extracto hexánico de *petiveria* ha demostrado incrementar el índice de fagocitosis en cultivos de granulocitos humanos. El *dibenciltrisulfuro* es el principal compuesto lipofílico presente en extractos de *petiveria*. Su incorporación en cultivos de neuroblastomas y fibroblastos de pulmón humanos, demostró causar un desemsamble reversible de los microtúbulos, en concordancia con sus cualidades inmunomoduladores. Diferentes extractos (etérico, butanólico, metanólico) de la raíz de *petiveria* exhibieron *in vitro* actividad antimitótica sobre el desarrollo de huevos de erizo de mar. Por su parte el extracto hidroalcohólico demostró, *in vitro,* actividad antitumoral en un cultivo vegetal de *Solanum tuberosum* infectado con el teratógeno bacteriano *Agrobacterium tumefaciens*. Recientemente se ha ensayado el extracto metanólico de *petiveria* en cultivos de carcinoma hepatocelular humano Hep-G2, demostrando el mismo citotoxicidad aunque en menor medida que el extracto metanólico de *Schinus molle* .

Efectos Adversos y/o Tóxicos: Se trata de una especie muy empleada por la medicina popular, aunque su empleo por vía interna es desaconsejada por algunos países (Brasil por ejemplo). En cuanto a la toma del producto, se recomienda su suministro durante cortos períodos de tiempo. La DL_{50} en ratas fue calculada en 360 mg/k y en ratones de 1,7 g/k por vía intraperitoneal. En cuanto a la administración de la decocción de la planta en dosis de hasta 10 g/k, por vía oral en ratones, no provocó ninguna muerte en los animales evaluados. Asimismo, la decocción de la hoja, a razón de 10 g/k durante siete días consecutivos, no produjo signos de toxicidad en ratones ni genotoxicidad sobre células germinales de ratón macho. Por el contrario demostraron actividad antimutagénica *in vitro*. Se ha estimado en 31,4 mg/k la DE_{50} en ratones (Dosis Efectiva 50) lo que implicaría un margen de seguridad amplio comparado a las DL_{50} antes descriptas.

El extracto hidroetanólico de la raíz en dosis de 1 mg (equivalente a 7,7 mg de raíz seca) en contacto con la piel de ratas, no produjo señales de irritabilidad local a lo largo de 15 días consecutivos de aplicación. Tampoco fueron observadas lesiones de la mucosa gástrica con el mismo preparado administrado por vía intragástrica. Las infusiones de hoja y raíz de *petiveria* no demostraron toxicidad en ratones en dosis de 5-10 g/k ni tampoco al 2,5% (dosis de uso popular en humanos) en pruebas de citotoxicidad para *Artemia salina*. En cambio estudios *in vitro* sobre cultivos de células de médula ósea evidenciaron cambios en las cromátides hermanas, de manera dosis-dependiente, lo cual abre la posibilidad de provocar mutagénesis y carcinogénesis por esta especie durante períodos de consumo muy prolongados.

Contraindicaciones: El extracto acuoso de hojas y tallos ha demostrado poseer actividad estimulante uterina débil en ratas. Otros trabajos en ratas mencionan el efecto antiimplante de extractos de raíz y hoja y la acción zigotóxica del tallo. Por tal motivo se desaconseja su empleo durante la gestación, sobretodo teniendo en cuenta que en muchos países del Caribe emplean esta planta como abortiva. Al respecto el extracto metanólico de las semillas ha demostrado provocar contracciones en músculo uterino de ratas.

Formas Galénicas: Se puede administrar la *Infusión* de las hojas: 2-3 g/día, dividido en 3 tomas. En forma de *Tintura:*1-3ml dosis, 2-4 veces al día. *Polvo*: 300 a 500 mg por cápsula, tomar 3-6 cápsulas diarias.

NONI *(Morinda citrifolia* L.)

Se trata de un pequeño árbol perteneciente a la familia de las Rubiáceas. El género *Morinda* abarca unas 50-80 especies de plantas caducas y árboles o arbustos trepadores leñosos, esparcidos en la franja tropical de África, Australia y Asia. El *noni* es nativo de Asia (franjas costeras de India, Sri Lanka y sudeste del continente), islas del Pacífico (Polinesia, Hawaii) y Australia. Ha sido naturalizada y cultivada en América tropical. Al no ser una especie muy resistente, se llevan a cabo cultivos requiriendo para ello suelos arenosos, bien drenados y soleados. Se emplean medicnalmente las hojas, el fruto y la raíz.



Los estudios fitoquímicos de la Hoja permitieron determinar la presencia de *monoterpenos (monotropeína), triterpeno (ácido ursólico), ácido gentístico (benzenoide), beta-sitosterol, iridoides (citrifolinósido A, asperulósido, ácido asperulosídico), flavonoides.* En la Raíz se identificaron *morindina* (colorante), *alizarina-alfa-metiléter, rubiadina-1-metiléter, ácido rubiclórico, antraquinonas (morindadiol, soranjidiol, damnacanthal, morindona, morenona-1, morenona-2), selenio.* En los Frutos se hallaron pequeñas cantidades de aceite esencial, incluyendo los *ácidos octoico* y *hexoico*, más los ésteres de alcoholes etílico y metílico. También fue identificado el iridoide *ácido asperulosídico* y el flavonoide *rutina*.

Ensayos realizados en cultivos de fibroblastos humanos, determinaron que el compuesto antraquinónico *damnacanthal* presente en la raíz de *noni*, ejerce una potente actividad inhibitoria frente a receptores de la enzima *tirosina kinasa*, induciendo la apoptosis celular mediada por rayos ultravioletas. Estudios realizados en ratas a partir del jugo del fruto de *Morinda citrifolia* (administrado por vía oral durante una semana de tratamiento) determinaron un efecto preventivo sobre los primeros estadios de formación de células tumorales (en modelos de inducción tumoral por DMBA), lo cual se debería al efecto antioxidante demostrado en el test de hidroperóxidos lipídicos. Entre los componentes del jugo evaluados con propiedades antitumorales *in vitro,* figuran la fracción polisacarídica y varios glucósidos.

La fracción polisacarídica demostró efectos inhibitorios del crecimiento de células carcinomatosas de pulmón (células de Lewis) y células carcinomatosas de peritoneo. Esta actividad estaría determinada por un incremento en la síntesis de moduladores inmunológicos, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleuquina-1-beta (IL-1β), IL-10, IL-12p70, interferón-gamma (IFN-γ) y óxido nítrico.

En cambio no se detectó actividad sobre IL-2 e IL-4.. Cuando la fracción polisacarídica se administra junto a drogas quimioterápicas convencionales *(adriamicina, cisplatino, 5-fluoracilo* o *vincristina)*, se constató un incremento en la sobrevida y efectos curativos en varios lotes de animales tratados, lo cual posicionaría al *noni* como un suplemtnos coadyuvante en los tratamientos convencionales del cáncer. Respecto a los glucósidos con actividad antitumoral presentes en el jugo, se destaca el *ácido asperulosídico.* Dicho ácido demostró inhibir en ratas, el efecto promotor tumoral en células epidérmicas del *acetato de 12-O-tetradecanoilforbol.*

Los extractos de noni son muy bien tolerados, no existiendo contraindicaciones en su empleo. Desde el punto de vista galénico se puede administrar en forma de *Decocción:* 2 cucharaditas de la raíz troceada por taza. Tomar 2-3 tazas diarias.*Jugos:* A partir del fruto. Se toman 250 cc. diarios, repartidos en 2 tomas. *Polvo:* Hay cápsulas en el mercado con 500 mg por unidad.

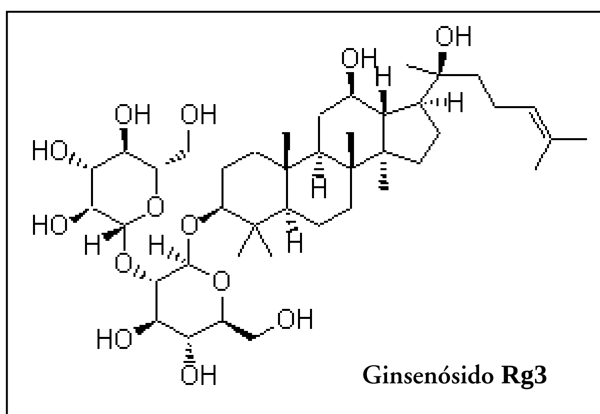
GINSENG *(Panax ginseng* C.A. Mayer)

Todos conocen los beneficios que aporta el Ginseng como adaptogénico y energizante general. Sus propiedades imunoestimulantes ya han sido mostradas en el capítulo anterior. No obstante, es constante la aparición de informes que refieren efectos benéficos como tratamiento coadyuvante de cáncer. Sobre su constitución química, sírvase remitir al capítulo anterior sobre Inmunidad.



Extractos de raíz de *ginseng* han demostrado citotoxicidad sobre cultivos de carcinoma de Ehrlich, melanoma B16, carcinoma hepatocelular inducido por *dietilnitrosamina* o carcinoma pulmonar inducido por *benzo- -pireno.* En este último caso la actividad inhibitoria demostró ser superior a la evidenciada por *Panax notoginseng*, hallándose los compuestos responsables de la misma en la fracción soluble en etanol. En cultivos de células tumorales, el *panaxinol* (principio alcohólico poliacetilénico de la raíz) ha demostrado efectos inhibitorios de manera dosis dependiente. Por otra parte extractos de *ginseng* aplicados tópicamente han inhibido en ratones hembra, de manera dosis-dependiente, el crecimiento de papilomas y cánceres de cérvix y vagina inducidos por DMBA *(dimetil-benzoantraceno).* La tasa de trasformación de linfocitos T se vio incrementada en el estudio.

En casos de leucemia experimental los primeros trabajos en ratas no habían demostrado resultados satisfactorios. En cambio, otro trabajo efectuado en un modelo de leucemia P-388 resistente a drogas quimioterapicas (*daunomicina, vinblastina* y *adriamicina)* demostró que la administración de los compuestos triterpenoides de *Panax ginseng* y de *Glycyrrhiza glabra* ejercen efectos beneficiosos. Gingenósidos extraídos de los pedúnculos y las hojas de *ginseng* han demostrado inducir la diferenciación de las células de la leucemia aguda no linfocítica en cultivos primarios. El mecanismo de acción se centraría en un probable aumento intracelular de AMP cíclico y a la activación de *interferón*. Por otra parte las saponinas de *ginseng* demostraron *in vitro* incrementar la sensibilidad de células leucémicas a drogas citotóxicas.
En tanto, los polisacáridos presentes en extractos de la raíz demostraron experimentalmente una actividad inhibitoria en el crecimiento del sarcoma 180 (formados o trasplantados) y del adenocarcinoma 155 en ratas. Un polisacárido acídico denominado *ginsan,* demostró inhibir en ratas las metástasis pulmonares provocadas por los melanomas B16 y F10, promoviendo la generación de *linfoquinas, linfocitos T* y *NK*. Estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron una acción antimetastática de las saponinas del grupo *protopanaxadiol* de la raíz de *ginseng* a través de la producción de metabolitos bacterianos en intestino de ratas luego de una dosis oral de 2 mg. El conjunto total de *ginsenósidos* demostró inhibir al factor de crecimiento epidérmico en cultivos de células tubulares de riñón de conejos, disminuyendo a la vez, los genes de expresión c-fos y c-jun, relacionados con la patogénesis del cáncer de riñón. Otro estudio determinó una acción antiproliferativa de los extractos liposolubles de la raíz sobre cultivos de células de carcinoma renal humano, actuando por bloqueo del ciclo de diferenciación entre las fases G1 a S.
En el caso del melanoma B16, los principios activos más importantes resultaron ser los *gingenósidos* Rh_2 y Rb_2, los cuales actuarían por bloqueo de la fase G1. El *gingenósido* Rb_2 a su vez, demostró poseer un efecto inhibidor de la angiogénesis tumoral *in vitro*. En tanto, el *gingenósido Rh2* también demostró actividad antiproliferativa en cultivos humanos de células carcinomatosas ováricas. Las plantas cultivadas entre 5 y 6 años junto a los *ginsenósidos* Rg_3, Rg_5 *y* Rh_2 demostraron poseer mayores efectos anticarcinogenéticos, en tanto los ejemplares silvestres (muy escasos) son los que poseen un mayor espectro inmunomodulador.



Ginsenósido Rg3



Estudios en humanos: Estudios clínicos llevados a cabo en casi 5.000 pacientes oncológicos internados, demostraron una mayor actividad fagocitaria y una capacidad aumentada en la producción de anticuerpos en el grupo de pacientes tratados durante varios meses con extractos de *ginseng* y tratamiento convencional respecto al grupo control tratado únicamente con este último método. Las tasas de mortalidad a un año se redujeron en un 36% respecto a los grupos control, viéndose los mejores resultados en cáncer de ovario, laringe, esófago, estómago y páncreas. En cambio, se obtuvieron resultados magros en cánceres de mama, vejiga, tiroides y cuello de útero.
Un trabajo clínico efectuado en pacientes con lesiones precancerosas de esófago y endometrio demostró los beneficios de la administración de *panaxel* (extracto de *ginseng* enriquecido con *germanio)* y *bioginseng* (producto de biotecnología obtenido a partir de cultivos de la raíz). El *panaxel* demostró mejorar significativamente las lesiones erosivas crónicas de mucosa esofágica en tanto el *bioginseng* produjo la regresión de la hiperplasia cístico-adenomatosa endometrial. Un estudio clínico efectuado en 42 pacientes durante la quimioterapia postoperatoria de cáncer gástrico avanzado, demostró que el suministro de extractos de *ginseng* restablece el nivel de linfocitos CD_4 a niveles basales e inhibe la depleción de linfocitos CD_3 que normalmente ocurre durante la quimioterapia. La sobrevida del grupo tratado con *ginseng* fue significativamente mayor respecto al grupo no tratado.

Efectos Adversos: La toma oral de extractos de *ginseng* en dosis normales suele ser bien tolerada. Se ha descripto un sindrome producido por abuso de *ginseng* (alrededor de 15 g/día) conocido como GAS (*Ginseng Abuse Syndrome)* el cual presenta hipertensión arterial, estado de agitación con insomnio, erupciones cutáneas y diarrea matinal. En menor medida se observó amenorrea, depresión, disminución del apetito, hipotensión arterial y edemas. Los síntomas se agravarían con el consumo simultáneo de *cafeina* y ceden con la suspensión de la toma del producto. Al parecer, dosis de 1200 mg diarios de *ginseng* (no terapéuticas) ya son suficientes para causar insomnio. Entre las reacciones adversas o efectos colaterales más comunes con la toma de extractos de *ginseng* sobresalen aquellos de origen digestivo tales como gastritis, náuseas, diarreas y vómitos.
Un estudio realizado en Japón y que abarcó más de 500 individuos que tomaban extractos de *ginseng* durante períodos prolongados no evidenció señales de toxicidad. No obstante, se ha vinculado el uso muy prolongado de *ginseng* con la inflamación de algunos nervios de grueso calibre, en especial el ciático y la aparición del sindrome de Stevens-Johnson. No debe suministrarse *ginseng* durante el curso de enfermedades agudas, trombosis coronaria, enfermedades cardíacas severas, hipertensión arterial y hemorragias. En pacientes con hipersensibilidad nerviosa, esquizofrenia, histeria o manía también se desaconseja su prescripción. No se recomienda prescribirlo en casos de antecedentes de úlcera gastroduodenal, gastritis por reflujo, enfermedad diverticular y cuadros disentéricos, debido a su contenido en saponinas.

Interacciones medicamentosas: No se debe suministrar extractos de ginseng junto a otros estimulantes del SNC (cafeína, anfetaminas, efedrina, etc).Por otra parte se pudo constatar un sinergismo con drogas antineoplásicas como la *mitomicina C* y una posible aparición de síntomas maníacos en asociación con *fenelzina*. Una buena sinergia se constató con el agregado de *glicerofosfato de magnesio,* el cual permite una buena absorción digestiva y aporta una acción antiagregante plaquetaria y levemente hipolipemiante.
A nivel nociceptivo demostró poseer efectos inhibitorios, potenciando la actividad farmacológica de *pentazocina* y *aspirina.* Si bien no presenta efectos anticonvulsivantes *per se,* los extractos de *ginseng* demostraron potenciar el efecto anticonvulsivante del *diazepam*. La administración conjunta con vacunas contra la Influenza puede originar cuadros de insomnio pasajero. Su asociación con *digoxina* e *hipoglucemiantes* (orales e insulina) puede alterar los niveles plasmáticos de dichas drogas. Tampoco es conveniente el empleo de extractos de *ginseng* junto a *warfarina* por probable reducción de efectos anticoagulantes.

Formas Galénicas: Generalmente la raíz de ginseng se encuentra estandarizada con un 4% de ginsenósidos, siendo la presentación en cápsulas o comprimidos, recomendándose dosis diarias entre 200-500 mg.

CLORELLA (*Chlrorella pyrenoidosa* Zeitler & Lund.)

Se trata de un alga verde microscópica y unicelular perteneciente a la familia *Chlorelláceas*, que habita las aguas frías del este asiático (en especial en territorio de Japón y sur de China). Esta alga se puede encontrar espontáneamente en tanques y lagos, poseyendo una gran habilidad para realizar la fotosíntesis. Los primeros trabajos experimentales realizados sobre modelos de sarcoma en ratones evidenciaron un papel inmunomodulador de la *clorella* en la síntesis de anticuerpos, lo cual fue comprobado por medio de inmunización del animal con complejos carrier-haptenos. Por su parte, los extractos acuosos calentados de *clorella* han demostrado estimular la producción de *interferón* en animales, actividad que sería responsabilidad de la fracción polisacárida. Al respecto, altos niveles de *interferón* fueron observados a las dos horas de la inyección de dichos extractos.



Existen varios estudios realizados en ratas con diferentes tumores experimentales, que señalan al *clorelano* como responsable de la acción estimulante sobre el sistema retículo-endotelial y sobre la actividad de los macrófagos. La administración oral e intraperitoneal de extractos de *Chlorella pyrenoidosa* demostró mayores tasas de sobrevida en ratones con tumor ascítico de Ehrlich trasplantado en cavidad peritoneal como en células leucémicas inoculadas en forma subcutánea. La no observación de efectos citotóxicos directos hace presuponer en una actividad antitumoral mediada por el sistema inmune. Del alga *Chlorella vulgaris* (variedad muy emparantada) se ha aislado una glucoproteína con actividad antitumoral *in vivo* sobre sarcomas trasplantados en ratas.
Un informe publicado a comienzos de la década del '90 da cuenta que la administración de *clorella* en la dieta de pacientes afectados de diferentes tipos de tumores cerebrales inoperables, puede ser muy beneficiosa. En efecto, un estudio realizado en el Medical College Virginia Hospital (EE.UU), sobre 20 pacientes con cánceres en cerebro y

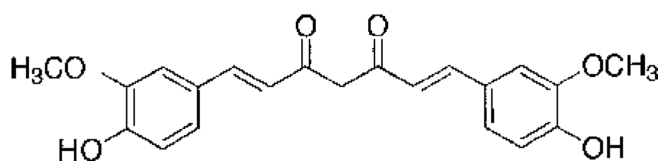
médula espinal inoperables, evidenciaron mayores tasas de sobrevida en aquellos pacientes que consumían *clorella* respecto a las estadísticas normales para estos casos. Incluso, dos de esos pacientes con glioma maligno, al cabo de dos años de haber recibido el tratamiento, no evidenciaron ninguna señal de presencia o reactivación de sus procesos.

Efectos Adversos: La *clorella* por lo general es muy bien tolerada en humanos durante su ingesta. Experiencias realizadas con voluntarios sanos alimentados únicamente con fuente proteica proveniente de esta alga durante 20 días, no evidenciaron efectos adversos o tóxicos. Se han mencionado algunos casos de fotosensibilidad en personas que consumían habitualmente *clorella* y pasaban varias horas en exposición solar.

Formas Galénicas: Como medida terapéutica, el "Japan Chlorella Research Center of Kyoto" (Japón) recomienda el consumo de 1-10 g de *clorella* diarios, en forma de alimento (ensaladas). En el mercado farmacéutico de Asia, Europa y Estados Unidos,existe el *Polvo*: en forma de tabletas o cápsulas (300 mg/unidad), recomendando los fabricantes el consumo de 1-5 unidades diarias, preferentemente con las principales comidas. En trastornos de detoxificación o inmunomodulación los prospectos indican hasta10 g diarios, repartidas en varias tomas.

CÚRCUMA *(Curcuma longa* L.)

La *cúrcuma* es originaria de la India y del sudeste de Asia siendo posteriormente introducida en América (Antillas) y regiones templadas de Europa. Crece sobre suelos húmedos, ricos y arcillosos. Se cultiva en la mayoría de los países tropicales como India, China, Pakistán, Sri Lanka e Indonesia. La droga está constituida por el rizoma. Cuando está recién cortada posee olor agradable similar al jengibre, sabor picante ligeramente amargo. Entre los compuestos más importantes destacan el aceite esencial y un tipo de colorantes conocidos como curcuminoides, entre los que destacan: *curcumina* o *diferuloilmetano* (60%), *desmetoxi-curcumina (curcumina I), monodesmetoxi-curcumina (curcumina II), bis-desmetoxi-curcumina (curcumina III), dihidro-curcumina, ciclocurcumina.* Las *curcuminas* por oxidación se convierten en *vanillina*.

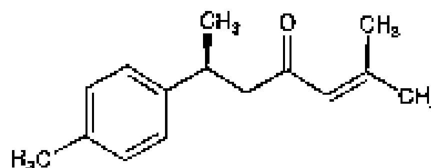


curcuminoide



Los primeros trabajos realizados hacia fines de la década del '60 no habían demostrado actividad inhibitoria significativa de los compuestos policíclicos de *cúrcuma* en modelos experimentales de sarcoma 180, hepatoma 129, virus de la leucemia de Friend y sarcoma humano en huevo embrionado. Sin embargo, los *curcuminoides* (en especial la *curcumina III)* han exhibido propiedades inhibitorias sobre sustancias catalogadas como promotores carcinogenéticos tales como el *12-0-tetradecanoil-forbol-13-acetato* (inductor de tumores de piel en ratas), *acetoxi-metil-nitrosamina* (promotor de cáncer oral y gástrico), *óxido de 4-nitroquinolina* (promotor de cánceres orales), *N-nitrosometil-bencilamina* (inductor de cáncer de esófago), *azoximetanol* (inductor de tumores en colon) y el *fenilimidazolpiridino* (inductor de tumores en intestino delgado). Incluso un extracto acuoso libre de *curcuminas* demostró en ratones reducir la multiplicidad de un papiloma gástrico inducido por *benzo-α-pireno*.
La actividad detoxificante de la enzima *glutation-S-transferasa* sobre carcinógenos administrados a ratas, parece jugar un papel muy importante. De ahí la importancia de la *cúrcuma* como agente hepatoprotector y promotor de enzimas detoxificantes en hígado. La *curcuma* ha exhibido un efecto sinergizante con extractos de hojas de *areca* en la supresión de tumores inducidos por *acetoxi-metil-nitrosamina* en hámsters. Por otra parte, la administración oral de 200 nmol/k de *curcumina* ha demostrado inhibir las metástasis pulmonares del melanoma B16F10 experimental en ratas y disminución del crecimiento del tumor ascítico de Ehrlich. Ocho *curcuminoides* sintéticos fueron ensayados en diferentes modelos de cultivos de células tumorales L-929, observándose en todos los casos un 50% de actividad inhibitoria con concentraciones de 1 g/ml.

La eficacia respecto al producto natural *curcumina* resultó ser prácticamente igual. El rol protector ejercido por extractos de cúrcuma sobre sustancias inductoras de cáncer de colon resultó de mayor eficacia que el observado frente a promotores tumorales mamarios. La adición en la dieta de ratas de 0,05% de *cúrcuma* ó 0,005% de *curcumina*, demostró reducir significativamente la concentración de la enzima *gamma-glutamil-transpeptidasa* inducida por la *aflatoxina B1*, reduciendo así los índices de mutagenicidad y hepatocarcinogenicidad.
Entre algunos de los mecanismos de actividad antitumoral investigados, se pudo demostrar que la *curcumina* induce la apoptosis de células tumorales, lo cual pudo ser demostrado en el carcinoma ascítico de Ehrlich, tumores de intestino delgado de ratas y células A-2780 de cáncer de ovario humano. La *curcumina* actúa a través de una elevación de la enzima *glutatión-S-transferasa* que participa en la desactivación y eliminación de peróxidos lipídicos e inductores tumorales, a lo cual se suma la actividad inhibitoria sobre degradaciones de la cromatina y fragmentaciones del ADN con disminución de la expresión del NF-kappa B (p65) y aumento en la expresión de la caspasa-3.
Asimismo, las *curcuminas* demostraron inhibir la proliferación de células cancerosas embrionarias (línea PCC4) deteniendo el ciclo en fase G1 después de 4 horas de administración. Por otra parte, la actividad inhibitoria de la *curcumina* sobre la enzima COX_2 y en la síntesis de *óxido nítrico*, estaría relacionada con un bloqueo ejercido sobre el factor nuclear kappa-B (NF-kappa-B). Esto indica la estrecha relación que existe entre los procesos inflamatorios y los tumorales.
La *turmerona* también demostró propiedades antitumorales *in vitro*, al provocar la apoptosis celular en cultivos de células leucémicas humanas MOLT-4B y HL-60; en cambio, no demostró actividad sobre células de cáncer gástrico KATO III. Por ahora son pocos los ensayos realizados en humanos. Un estudio clínico simple realizado sobre 62 pacientes con diferentes tumores de piel, reveló que la administración externa de una pomada con *curcumina* reduce en un alto porcentaje de pacientes el tamaño de las lesiones, la inflamación y el prurito.



turmerona

En un estudio controlado sobre 16 pacientes fumadores crónicos a lo largo de 30 días, se determinó que la administración oral de 1,5 g diarios de extractos de *cúrcuma*, reduce significativamente la excreción urinaria de mutágenos y carcinógenos del tabaco. Los productos en base a *cúrcuma* son muy bien tolerados. Se debe evitar únicamente largas exposiciones solares debido a fenómenos de fotosensibilidad que puede originarse tras tomas diarias. Entre las formas galénicas destacan la *Decocción* del rizoma al 1%, para ser administrado 2-3 veces al día. También la *Infusión:* 20 g/l, administrándose 200-300 ml/día. Como *Tintura (1:10)* se administran 2,5-5 ml, 1-3 veces al día. En forma de *Polvo micronizado:* 100 mg/cápsula, a razón de 1-2 cápsula media hora antes de las principales comidas. Como *Extracto seco (5:1)*, para ser administrado en cápsulas a razón de 50-100 mg, 2-3 veces al día. Finalmente en forma de *Extractos estandarizados* al 95% de curcuminoides. Se administra una cápsula (de 450 mg por unidad) 3-6 veces al día.

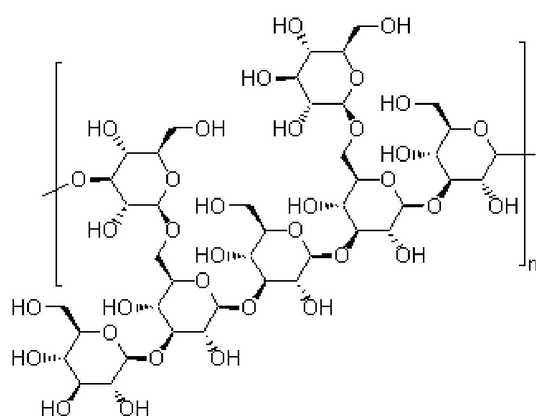
HONGOS MEDICINALES CON PROPIEDADES ANTITUMORALES

SHIITAKE *(Lentinus edodes* Lang Sing.)



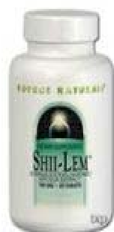
Se trata de un Basidiomiceto de hábitat silvestre, que crece en amplias zonas de China, Japón y Corea Actualmente se cultiva principalmente sobre los robles del género *Quercus.* En su composició química abundan los polisacáridos, principalmente el lentinán (*13-beta-D-glucano)* y el *AC2P.* En el área de la oncología experimental, investigadores del Cancer Center Research Institute de Japón han demostrado que el *lentinán* aislado por extracción en agua caliente desde el hongo, inhibe en forma activa el crecimiento de tumores trasplantados a ratones, ya sea tumores sólidos como el sarcoma 180, o fibrosarcomas inducidos por intoxicación con *metilclorantreno*. Estudios posteriores realizados en modelos experimentales de cáncer colónico en ratas demostraron buenos resultados en cuanto a la inhibición del crecimiento tumoral tras la administración intraperitoneal de *lentinán*.

Incluso en ratas alimentadas con *lentinán*, se pudo observar regresiones en el crecimiento de tumores colónicos y linfomas. Por otra parte el *lentinán* demostró suprimir la metástasis tumoral en varios modelos animales de cáncer de pulmón. Las ratas A7J, DBA/2 y CD1 son las que demostraron una mejor respuesta antitumoral, mientras que las ratas C3H/He y C57BL/7 no demostraron reacción alguna. Su mecanismo íntimo de acción aún queda por dilucidarlo, aunque todo parece indicar que estimularía la actividad linfocitaria y macrofagocitaria a la vez que intervendría en la síntesis de *interferón*.
En estudios de inhibición de carcinogénesis por *benzopirenos*, se ha evidenciado una actividad inhibitoria de los polisacáridos del *shiitake*, los cuales a su vez demostraron promover la actividad de la enzima *glutation-S-transferasa* como mecanismo de detoxificación hepática, aunque esta última actividad fue menor a la evidenciada por el hongo *Ganoderma lucidum*. Un reciente estudio en ratas demostró que la administración de alfa-glucanos sulfatados provenientes de *shiitake*, en dosis de 50 mg/k, reducen de manera significativa el sarcoma 180 trasplantado en un 42%, mientras que en cultivos de células carcinomatosas de mama humanas MCF-7 el mismo compuesto demostró una tasa de reducción del 52%.



lentinán

La actividad inhibidora sobre tumores dependería, entre otras cosas, de la acción de los linfocitos, lo cual se ha demostrado en ratones timectomizados. Las pruebas realizadas en humanos se encuentran hasta el momento en fase 3. Uno de esos estudios realizados en cánceres colorrectales y gástricos tras cuatro años de seguimiento demostraron una supervivencia mucho mayor en los grupos de pacientes sometidos al tratamiento combinado de Tegaful más *lentinan* que aquellos grupos que recibieron únicamente Tegaful .
Respecto a los casos de cáncer de estómago recurrente y avanzado, los índices de 1, 2, 3 y 4 años de supervivencia con Tegaful fueron de 3,7%, 3,7%, 0% y 0%, respectivamente. En cambio los casos tratados con Tegaful en combinación con *lentinán,* demostraron una sobrevida superior: 24,3%, 13%, 9,5% y 3,8% respectivamente.
En cuanto al cáncer colorrectal, el 50% de los casos tratados con Tegaful® alcanzó una sobrevida de 94 días, mientras que en el tratamiento combinado, el 50% alcanzó una sobrevida de 200 días. La dosis de *lentinán* fue de 1 mg. dos veces por semana ó 2 mg. una vez por semana, segun los casos. Al respecto, el *lentinán* demostró incrementar significativamente los niveles del factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-2. En un estudio clínico efectuado sobre 39 pacientes con cáncer de páncreas avanzado, la combinación de *lentinán* (2 mg i.v. por semana) con quimioterapia incrementó significativamente la sobrevida del grupo de pacientes activo (14 meses promedio) respecto al control que recibió únicamente quimioterapia (8 meses promedio). Serológicamente se observó un incremento de células T-killer, con descenso de la IL-6 y PGE_2.
Se pudo demostrar también en ratas, que existe un sinergismo entre el *lentinán* y la terapia endócrina medicamentosa *(medroxiprogesterona* y *tamoxifeno)* en la inhibición del crecimiento de tumores mamarios inducidos por carcinógenos químicos. Paralelamente, el *lentinán* produjo un significativo descenso en los niveles séricos de *prolactina* y *cortisol*. Nuevos trabajos reportaron que la conservación de este hongo a bajas temperaturas permite mantener mucho mejor el tenor en polisacáridos respecto a temperaturas más altas (20ºC). En la degradación del *lentinán*, por ejemplo, intervendría la enzima *glucanasa*, la cual incrementa su actividad con el aumento de temperatura.



El *shiitake* puede consumirse como alimento, a razón de 4 hongos diarios, o también como <u>*Polvo:*</u> en forma de cápsulas (400 mg cada una), a razón de 1 a 5 diarias. La cantidad de cápsulas variará en función de la búsqueda de inmunoestimulación o tratamiento coadyuvante del cáncer. En determinados casos se emplea el ***LEM,*** extracto micelar de *shiitake* (Lentinus Edodes Micelium) Suele estar estandarizado en 0,3-1,5% de polisacáridos. Se administra a razón de 2-6 g diarios, dividido en 2-3 tomas, durante los estadíos iniciales de hepatitis crónica, cáncer o SIDA. Cuando la enfermedad está en una etapa de estabilidad, la dosis puede reducirse a 0,5-1 g diario. El *lentinán* se administra comúnmente por vía intravenosa o intramuscular.

GANODERMA *(Ganoderma lucidum* Karst.)

Se trata de un hongo originario de las regiones tropicales de Oriente. Crece preferentemente sobre la base de la leña viva o muerta de árboles caducos (en especial sobre *robles, hayas o ciruelos).* Las propiedades antitumorales están relacionadas con el papel que juegan principalmente los polisacáridos (hetero-β-D-glucanos) insolubles en agua. En estudios preliminares, tanto el extracto total de *ganoderma,* como la fracción lipídica de las esporas y extractos de otros hongos pertenecientes a la misma familia *(poliporus* y *hoelen),* inhibieron *in vivo,* el crecimiento de células implantadas de sarcoma 180 en ratas. Por otra parte el extracto acuoso de *ganoderma* inhibe, *in vitro,* la proliferación de células del tumor JTC-26. Los *ácidos ganodéricos A y Z* aislados del micelio, junto a extractos lipídicos de las esporas, demostraron citotoxicidad significativa sobre células de hepatoma cultivadas *in vitro.*



La administración de células mononucleares con contenido en citoquinas derivadas de polisacáridos de *ganoderma*, demostró suprimir la proliferación y clonogenicidad en cultivos celulares de células leucémicas HL-.60 y U-937, a la vez que indujeron la apoptosis de dichas líneas celulares. En ratas sometidas al carcinógeno *1,2-dimetilhidrazina* la administración de extractos de *ganoderma* en su ración alimenticia diaria redujo la incidencia de lesiones microadenomatosas en colon.

Los últimos triterpenos descubiertos del tipo *lanostano* aislados del *ganoderma* conocidos como *ácidos ganodéricos α-θ* también evidenciaron *in vitro* actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares tumorales tales como Meth-A y células de cáncer de pulmón Lewis ó LLC. De igual modo los triterpenos *lucialdehídos A-C*, el *ganodermanonol* y el *ganodermanandiol* demostraron citotoxicidad *in vitro* sobre LLC, Meth-A, T-47 y sarcoma 180. De ellos, el triterpeno más potente fue el *lucialdehído C*. Por su parte, el extracto alcohólico de *ganoderma* ha demostrado citotoxicidad en cultivos de células de cáncer de mama humanas MCF-7, de manera dosis-dependiente.

Respecto a ensayos clínicos en humanos se pudo constatar una mejoría significativa en los síntomas adversos de la quimioterapia, con una menor tasa de metástasis y reducción de síntomas dolorosos en pacientes oncológicos con dosis de 5-10 g/día del cuerpo de fructificación del hongo. En cultivos de células prostáticas humanas PC-3, como así también en cultivos de células de cáncer de mama MDA-MB-231, los extractos secos de *ganoderma* demostraron inhibir al factor nuclear kappaB y a la enzima *fosfatidilinositol-3-kinasa*, involucrados ambos en la migración celular de estos tumores considerados como muy invasivos. El Ganoderma es un hongo muy bien tolerado. En el circuito farmacéutico se venden tabletas que contienen 1 g de extracto de *ganoderma,* siendo la dosis oral de 3-4 tabletas, 2-3 veces al día.

MAITAKE *(Grifola frondosa* Dicks. Fr)

El *maitake* es natural del oeste de Norteamérica (este de las Rocky Mountains), Europa y Asia (principalmente Japón y Corea). Presenta una importante actividad inmuestimulante, base de su actividad a nivel oncológico. Como en el caso anterio, presenta polisacáridos de tipo glucano, destacando el *β-1,6-glucan*o. Las fracciones polisacáridas "D" y "MD" del *β-1,6-glucano* demostraron poseer efectos inmunoestimulantes y una fuerte actividad citotóxica en cobayos (mayormente cuando se asocia a *mitomicina C)* sobre algunas líneas celulares tumorales (MM-46, IMC), mediante activación de la IL-1 = *interleuquina-1*.

También han sido reportados efectos estimulantes de la apoptosis celular en cultivos de células carcinomatosas de próstata humanas. La administración de extractos elaborados con la fracción D junto a extractos secos totales de *ganoderma,* incrementaron entre 1,2 a 1,4 veces la capacidad de respuesta inmunocelular de pacientes con cánceres de hígado, pulmón y mama que recibían tratamiento quimioterápico. Asimismo, hubo mejorías sintomáticas del 63% en los grupos de pacientes que recibían el suplemento de *maitake* en su tratamiento convencional.

KARAWATAKE *(Coriolus versicolor)*



Se trata de un hongo tradicionalmente empleado en Japón para tratar el cáncer, lo cual se debería a la actividad de sus principales polisacáridos conocidos como PSK (o krestin) y PSP (polisacárido-péptido). Los ensayos en animales demostraron que el polisacárido PSK previene la inducción de tumores por inductores químicos, radiaciones u otros mutágenos, a la vez que estimula la producción de SOD (superóxido dismutasa). El PSP incrementa la producción de IL-2, INF-γ, y estimula la apoptosis celular en céluals tumorales. Ya se han realizado más de dos docenas de ensayos, muchos de ellos clínicos, donde se pudo constatar un efecto benéfico de este hongo, en especial sobre tumores de tipo digestivo (esófago, estómago y colon), leucemias, linfomas y tumores de mama.

SUEHIROTAKE (*Schizophyllum commune*)

Este hongo de origen asiático contiene entre sus constituyentes más importantes, polisacáridos y lectinas. Entre los polisacáridos destaca el *esquizofolano* (de tipo ß-D-glucano) que ha demostrado activar la producción de citoquinas y macrófagos. Las lectinas tendría una actividad antiproliferativa. Algunos estudios han demostrado su utilidad como tratamiento coadyuvante de cánceres de estómago, útero y pulmón.

ENOKITAKE (*Flammulina velutipes*)

Otro hongo de origen japonés, con riqueza en polisacáridos (EA-6), glucoproteínas y proteínas (FIP-fve). El polisacárido EA6 ha demostrado experimentalmente actividad antitumoral en varias líneas tumorales en cultivo, en tanto la proteína FIP-fve tendría una interesante actividad inmunomoduladora.

Schizophyllum commune





Flammulina velutipes

OTRAS ESPECIES VEGETALES EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Especie	Principio activo	Actividad biológica en investigación
Betula alba (abedul)	***Ác. betulínico***	***Melanomas (fase I Clínica)***
Camelia sinensis (té verde)	***Catequinas - Polifenoles***	***Preventivo de Ca. de colon, mama, estómago, melanomas.***
Cephalotaxus harringtonia	***Harringtonina***	***Leucemia (Fase II Clínica)***
Chelidonium majus (celidonia)	***Alcaloides + ác. tiofosfórico***	***Ca. páncreas inoperable (Fase II)***
Combretum caffrum (combreto)	***Combretastatina A***	***Cáncer de colon (Fase preclínica)***
Crocus sativas (azafrán)	***Carotenoides***	***Ca. riñón, tiroides***
Glycine max (soja)	***Isoflavonas***	***Cáncer de colon y próstata (fase I)***
Ipomoeas batatas (batata)	***4-ipomeanol***	***Cáncer de pulmón (Fase 1)***
Lycopersicum sculentum	***Licopeno***	***Prevención de Ca. próstata***
Ochrosia spp.	***Ellipticina***	***Cáncer de riñón y tiroides***
Pancratium littorale	***Pancratistatina***	***Cáncer de mama, pulmón y melanoma***
Phyllanthus acuminatus	***Filantósido***	***Varios tipos de tumores (F. Preclínica)***
Trigonella foenum-graecum (fenogreco o alholva)	***Extractos totales de la semilla***	***Ca. mama y Ca. colon (en ratas)***

Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Rep. Argentina.
- Aratanechemuge Y, Komiya T, Moteki H, Katsuzaki H, Imai K, Hibasami H. (2002). Selective induction of apoptosis by ar-turmerone isolated from turmeric *(Curcuma longa* L.) in two human leukemia cell lines, but not in human stomach cancer cell line. *Int J Mol Med* 9(5):481-4.
- Aruna K. and Sivaramakrishnan V. (1990). Plant products as protective agents against cancer. *Indian J. Exptl. Biolog*. 28: 1008-11.
- Azuine M. and Bhide S. (1992). Protective single - combined treatments with betel leaf and turmeric against methyl (acetoxymethyl) nitrosamine- induced hamster oral carcinogenesis. *Intern. J. Cancer*. 51: 412-5.
- Azuine M. and Bhide S. (1994). Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in four estomach and oral cancer models. *J. Ethnopharmacol*. 44: 211-7.
- Balasenthil S.; Ramachandran C. and Nagini S. (2001). Prevention of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by garlic. *Fitoterapia*. 72 (5): 524-31.
- Bespalov V.; Alexandrov V.; Limarenko A.; Voytenkov B.; Okulov V.; Kabulov M.; Peresunko A.; Slepyan L. and Davydov V. (2001) Chemoprevention of mammary, cervix and nervous system carcinogenesis in animals using cultured *Panax ginseng* drugs and preliminary clinical trials in patients with precancerous lesions of the esophagus and endometrium. *J. Korean Med. Sci.* 16 (Suppl): S42-S53.
- Borchers A., Stern J., Hackman R., Keen C., Gershwin M. (1999). Mushrooms, tumors, and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med* 221(4):281-93.
- Bussing A.; Multani A.; Pathak S.; Pfuller U. and Schietzel M. (1998). Induction of apoptosis by the N-acetyl-galactosamine-specific toxic lectin from *Viscum album* L. is associated with a decrease of nuclear p53 and Bcl-2 proteins and induction of telomeric association. *Cancer Lett*. 130 (1-2): 57-68.
- Chang R. (1996). Potential application of ganoderma polysaccharides in the inmunosurveillance and chemoprevention of cancer. In: *Mushroom Biology and Mushroom Products*. Proceedings of the 2º International Conference. University Park. Pp. 153-9.
- Coles M. Toth B. (2005). Lack of prevention of large intestinal cancer by VPS, an extract of *Coriolus versicolor* mushroom. *In Vivo*.; 19: 867-871.
- Collett G.; Robson N.; Mathers J. and Campbell F. (2001). Curcumin modifies Apc (min) apoptosis resistense and inhibits 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo (4,5-b)pyridine (PhIP) induced tumour formation in Apc (min) mice. *Carcinogenesis*. 22 (5): 821-5.
- Conney A.; Lysz T.; Ferraro T.; Abidi T.; Manchand P.; Laskin J. and Huang M. (1991). Inhibitory effect of curcumin and some related dietary compounds on tumor promotion and arachidonic metabolism in mouse skin. *Adv. Enzyme Regul.* 31: 385-96.
- Deshpande S.; Ingle A.; Maru G. (1997). Inhibitory effects of curcumin, free aqueous turmeric extract on benzo-(a)-pyrene, induced forestomach papillomas in mice. *Cancer Lett*. 118 (1): 79-85.
- Fisher M, Yang L. (2002). Anticancer effects and mechanisms of polysaccharide-K (PSK) from Coriolus versicolor. Implications of cancer immunotherapy. *Anticancer Res*. 22:1737-1754.
- Friess H. (1996). Treatment of advanced pancreatic cancer with mistletoe: results of a pilot trial. *Anticancer Res*. 16: 915-920.
- Fullerton S.; Samadi A.; Tortorelis D. (2000). Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol. U*rol. 4 (1): 7-13.
- Gabius H.; Gabius S. (1994). From ill - defined extracts to the immunomodulatory lectin: will there be a reason for oncological application of mistletoe?. *Planta Med.* 60 (1): 2-7.
- Gao J., Min B., Ahn E., Nakamura N., Lee H., Hattori M. (2002). New triterpene aldehydes, lucialdehydes A-C, from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against murine and human tumor cells. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 50 (6): 837-40.
- Gao R.; Jin J. and Niu Y. (1999). Potentiated effects of total saponins of *Panax ginseng* on inhibition of leukemic cells by cytotoxic drugs. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 19 (1): 17-9.
- Grossarth Maticek R.; Kiene H.; Baumgartner S. and Ziegler R. (2001). Use of Iscador, an extract of European mistletoe *(Viscum album),* in cancer treatment. *Altern. Ther. Health Med*. 7 (3): 57-76.
- Hajto T.; Hostanska K. and Saller R. (1999). Mistletoe therapy from the pharmacologic perspective. *Forsch. Komplementarmed*. 6 (4): 186-94.
- Hamada C. (1981). Inhibitory effects of lentinan on the tumorogenesis of adenovirus type 12 in mice. In: Manipulation of Host Defense Mechanism. Pp. 576. Aoki Ed. Int. Congr. Ser. Excer. Med. Amsterdam..
- Han H., Yoon B., Lee S., Park S., Park J., Oh Y., Lee Y.: Ginsenosides inhibit EGF-induced proliferation of renal proximal tubule cells via decrease of c-fos and c-jun gene expression in vitro. *Planta Med* 68 (11):971-4 (2002).
- Han R. (1994). Highlight on the studies of anticancer drugs derived from plants in China. *Stem Cells Dayt.* 12 (1): 53-63.

- Han S., Keum Y., Seo H., Surh Y. (2002). Curcumin suppresses activation of NF-kappaB and AP-1 induced by phorbol ester in cultured human promyelocytic leukemia cells. *J Biochem Mol Biol* 35 (3):337-42.
- Hasegawa H.; Sung J.; Matsumiya S.; Uchiyama M.; Inouye Y. *et al.* (1995). Reversal of daunomycin and vinblastine resistance in multidrug resistant P388 leukemia in vitro through enhanced cytotoxicity by triterpenoids. *Planta Med*. 61 (5): 409-13.
- Hasegawa T.; Matsuguchi T.; Noda K.; Tanaka K.; Kumamoto S.; Shoyama Y. and Yoshikai Y. (2002). Toll-like receptor 2 is at least partly involved in the antitumor activity of glycoprotein from *Chlorella vulgaris. Int. Immunopharmacol*. 2 (4): 579-89.
- Heiny B. and Beuth J. (1994). Das lektin der mistel als immunomodulator: Effektorwirkung auf -endorphin und zytokinfreisetzung bei mammakarzinom patientinnen. *Deutsche Zschr Onkologie*. 26: 4
- Hirano T.; Fukuoka K.; Oka K.; Naito T.; Hosaka K. *et al*. (1990) Antiproliferative activity of mammalian lignan derivative against human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Cancer I*nvest. 8: 595-601.
- Hirazumi A.; Furusawa E.; Chou S.; Hokama Y. (1994). Anticancer activity of *Morinda citrifolia* on intraperitoneally implanted Lewis lung carcinoma in syngeneic mice. *Proc.West Pharmacol. Soc*. 37: 145-6.
- Hirazumi A. and Furusawa E. (1999). An immunomodulatory polysaccharide rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* with antitumour activity. *Phytother. Res*. 13 (5): 380-7.
- Hiwasa T.; Arase Y.; Chen Z.; Kita K.; Umezawa K.; Ito H. and Suzuki N. (1999). Stimulation of ultraviolet-induced apoptosis of human fibroblast UVr-1 cells by tyrosine kinase inhibitors. *FEBS Lett.* 444 (2-3): 173-6.
- Hu H., Ahn N., Yang X., Lee Y., Kang K. (2002). *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell. *Int J Cancer* 102(3):250-3.
- Huang M.; Deschner E. *et al.* (1992). Effect of dietary curcumin and ascorbyl palmitate on azoxymethanol - induced colonic epithelial cell proliferation and focal areas of dysplasia. *Cancer Lett*. 64: 117-121.
- Jeannin J.; Lagadec P.; Pelletier H.; Reisser D.; Olsson N.; Chihara G. y Martin F (1988). Regression induced by lentinan of peritoneal carcinomatoses in a model of colon cancer in rat. *Int. J. Inmunopharm*. 10:855.
- Jones C. (1997).Mistletoe eases chemotherapy pain. *Herbs for Health*. Pp. 75. Sept-Oct..
- Jung M.; Baudino S.; Riberau-Gayon G. *et al*. (1990). Characterization of cytotoxic proteins from mistletoe. *Cancer Letters*. 51 (2): 103-8.
- Kim H.; Kacew S. and Lee B. (1999). In vitro, chemopreventive effects of plant polysaccharides *(Aloe barbadensis*, *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum* and *Coriolus versicolor). Carcinogenesis*. 20 (8): 1637-40.
- Kim Y.; Kim S.; Markelonis G. and Oh T. (1998). Ginsenosides Rb1 and Rg3 protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurodegeneration. *J. Neurosc. Res*. 53 (4): 426-32.
- Kodama N, Komuta K, Sakai N, Nanba H. (2002). Effects of D-Fraction, a Polysaccharide from *Grifola frondosa* on Tumor Growth Involve Activation of NK Cells. *Biol Pharm Bull* 25(12):1647-50.
- Kojima M.; Kasajima T. *et al.* (1973). A new Chlorella polysaccharide and its accelerating effect on the phagocytic activity of the retikuloendothelial system. *Recents Adv. R.E.S. Res*. 13: 11.
- Konishi F.; Tanaka K. *et al.* (1985). Antitumor effect induced by a hot water extract of *Chlorella vulgaris. Cancer Immunol. Immunother.* 19: 73-78.
- Kupin V. (1994). A new biological response modifier, Ganoderma lucidum, and its application in oncology. Proceedings from the 6th International Symposium on *Ganoderma lucidum*. Seoul, Korea. Pp. 36-7.
- Kuttan R.; Sudheeran P.; Joseph C. (1987). Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori*. 73: 29-31.
- Lee S.; Chen F.; Chang S. *et al*. (1984). In vivo antitumor effects of crude extracts from the mycelium of *Ganoderma lucidum*. *J. Chin. Oncol. Soc*. 5 (3): 22-8.
- Lee Y.; Chung I.; Lee I. *et al.* (1997). Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from *Panax ginseng. Anticancer Res*. 17: 323-31.
- Lapis K..; Papy J.; Pak S. and Szende B. (1989). The effect of lentinan on the metastasis of Lewis lung carcinoma. *Int. J. Inmunotherapy.* 5: 195.
- Matsuoka H.; Seo Y.; Wakasugi H. *et al.* (1997). Lentinan potentiates immunity and prolongs the survival time of some patients. *Anticancer Res*. 17: 2751-56.
- Mayell M. (2001). Maitake extracts and their therapeutic potential. *Altern Med Rev* 6(1):48-60.
- Merchant R. *et al*. (1991). Dietary Chlorella pirenoidosa for patients with malignant glioma. *Phytotherapy Res.* 4 (6): 220-31.
- Min B.; Gao J.; Nakamura N. and Hattori M. (2000). Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against meth-A and LLC tumor cells. *Chem. Pharm. Bull* (Tokyo). 48 (7): 1026-33.
- Minato K.; Mizuno N.; Terai H. and Tsuchida H. (1999). Autolysis of lentinan, an antitumor polysaccharide, during storage of *Lentinus edodes*, shiitake mushrooms. *J. Agric. Food. Chem*. 47 (4): 1530-2.
- Miyazawa Y.; Murayama T.; Ooya N.; Wang L.; Tung Y. and Yamaguchi N. (1988). Immunomodulation by a unicelular green algae (Chlorella pyrenoidosa) in tumor bearing mice. *J. Ethnopharmacol*. 24 (1): 135-46.

- Mizuno M.; Yamada J.; Terai H.; Kozukue N.; Lee Y. and Tsuchida H. (1994). Differences in immunomodulating effects between wild and cultured *Panax ginseng. Biochem. Biophys. Res. Comm*. 200 (3): 1672-8.
- Mizuno M. (2000). Anti-tumor polysaccharides from mushrooms during storage. *Biofactors*. 12 (1-4): 275-81.
- Morin O.; Guihard R.; Guihard D. and Vermeil C. (1980). New approach to the study of the experimental inhibitory effect of the unicellular alga *Chlorella pyrenoidosa* against the murine sarcomas BP8 and L1210. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil*. 174 (1): 74-81.
- Nakata H.; Kikuchi Y.; Tode T. *et al*. (1998) Inhibitory effects of gingenoside Rh2 on tumor grouwth in nude mice bearing human ovarian cancer cells. *Jap. J. Cancer Res*. 89 (7): 733-40.
- Neveu P.; Morin O.; Miegeville M.; Le Mevel B. and Vermeil C. (1978). Modulation on antibody synthesis by an anti-tumour alga. *Experientia*. 34 (12): 1644-5.
- Ng M., Yap A. (2002). Inhibition of Human Colon Carcinoma Development by Lentinan from Shiitake Mushrooms *(Lentinus edodes). J Altern Complement Med* 8(5):581-9.
- Noda K. *et al*. (1996). Glicoproteina antitumorale idrosiolubile da *Chlorella vulgaris*. *Planta Med*. 62: 423-6.
- Ooi V. and Liu F. (2000). Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Curr. Med. Chem*. 7 (7): 715-29.
- Pal S.; Choudhuri T.; Chattopadhyay S.; Bhattacharya A.; Datta G.; Das T and Sa G. (2001). Mechanisms of curcumin-induced apoptosis of Ehrlich's ascites carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 288 (3): 658-65.
- Pareira M.; Grubbs C.; Barnes L.; Li H.; Olson G. *et al*. (1996). *Carcinogenesis.* 17: 1305.
- Piper J.; Singhal S.; Salameh M.; Torman R.; Awasthi Y. and Awasthi S. (1998). Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 30 (4): 445-56.
- Piwocka K.; Jaruga E.; Skierski J.; Gradzka I. and Sikora E. (2001). Effect of glutathione depletion on caspase-3 independent apoptosis pathway induced by curcumin in Jurkat cells. *Free Radic. Biol. Med*. 31 (5): 670-8.
- Polasa K.; Raghuram T.; Krishna T. *et al*.: (1992). Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers. *Mutagenesis*. 2: 107-9.
- Qian B. *et al*. (1987). Effects of ginseng polysaccharides on tumor and immunological function in tumor-bearing mice. *Acta Pharm. Sin*. 8: 277-88.
- Rubi A. *et al*. (1995). Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett*. 94 (1): 79-83.
- Rui H. (1997). Research and development of cancer chemopreventive agents in China. *J. Cell Biochem*. Suppl. 27: 7-11.
- San Lin R. (1994). *Phitochemicals and Antioxidants.* Functional Foods. Chapman & Hall Publisher, N. York..
- Sato K.; Mochizuki M.; Saiki I. *et al*. (1994). Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of *Panax ginseng,* ginsenoside Rb2. *Biol. Pharm. Bull*. 17 (5): 635-9.
- Shah R. and Netrawali M. (1988). Evaluation of mutagenic activity of turmeric extract containing curcumin, before and after activation with mammalian cecal microbial extract of liver microsomal fraction in the Ames Salmonella test. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 350-7.
- Sohn J.; Lee Ch.; Chung D. *et al*. (1998). Effect of petroleum ether extract of *Panax ginseng* roots on proliferation and cell cycle progression of human renal cell carcinoma cells. *Exp. Mol. Med*. 30 (1): 47-51.
- Soni K. *et al*.: (1997). Protective effect of food additives on aflatoxin-induced mutagenicity and hepatocarcinogenicity. *Cancer Letters*. 115 (2): 129-33.
- Suh S., Kroh M., Kim N., Joh Y., Cho M. (2002). Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer. *Am J Chin Med* 30 (4):483-94.
- Surh Y.; Chun K.; Cha H.; Han S.; Keum Y.; Park K. and Lee S. (2001). Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and i-NOS through suppression of NF-kappa-B activation. *Mutat. Res*. 480: 243-68.
- Taguchi T. (1987). Clinical efficacy of lentinan on patients with stomach cancer: end point results of a four-year follow-up survey. *Cancer Detection & Prevention*. 1 (Suppl.): 333-345.
- Torisu M, Hayashi Y, Ishimitsu T, et al. (1990). Significant prolongation of disease-free period gained by oral polysaccharide K (PSK) administration after curative surgical operation of colorectal cancer. *Cancer*. 31:261-268.
- Umezaawa I.; Komiyama K. *et al*. (1982). An acidic polysaccharide, chlon A from *Chlorella pyrenoidosa. Chemother.* 30: (9): 1041-5.
- Ushida J.; Sugie S.; Kawabata K.; Pham Q.; Tanaka T.; Fujii K.; Takeuchi H.; Ito Y and Mori H. (2000). Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 91 (9): 893-8.
- Vermeil C. and Morin O. (1976). Experimental role of the unicellular algae Phototheca and Chlorella (Chlorellaceae) in anti-cancer immunogenesis (murine BP8 sarcoma). *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.* 170 (3): 646-9.
- Wakabayashi C.; Hasegawa H.; Saiki I. *et al*. (1997). In vivo antimetastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on intestinal bacterial metabolites after oral administration. *Oncology Res*. 9(8): 411-7.
- Wang M. and Su C. (2001). Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (Noni). *Ann. N. Y. Academ. Sci*. 952: 161-8.

- Wang M.; West B.; Jensen C.; Nowicki D.; Su C.; Palu A. and Anderson G. (2002). *Morinda citrifolia*: a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol. Sin*. 23 (12): 1127-41.
- WHO monographs on selected medicinal plants. (2000) *Rhizoma Curcumae longae*. Vol. 1. Pp. 115-24.
- Xia L. and Han R. (1996). Differentiation of B16 melanoma cells induced by ginsenoside Rh2. *Yao H. Hsueh Pao*. 31 (10): 742-5.
- Yamaguchi N. *et al*. (1985). Immunomodulation by single cellular algae *(Chlorella pyrenoidosa)* and antitumor activities for tumor bearing mice. 3º Int. Congr. Develop. Compar. Immunol. Rein, France. July 7-13.
- Yamashita A.; Masuda E.; Hattori Y. and Kosaka A. (1996). Factores Celulares y Humorales en la Acción Antitumoral del Lentinan en Tumores Mamarios. *Medicina Holística*. 43: 83-84.
- Yun T.; Yun Y. and Han I. (1983). Anticarcinogenic effect of long- term oral administration of red ginseng on newborn mice exposed to varous chemical carcinogens. *Cancer Detect. Prevent*. 6: 515.
- Zakany J.; Chihara G. y Fachet J. (1980). Antitumor activity of lentinan in murine syngeneic and autochthonous hosts. *Int. J. Cancer* 25: 371.
- Zhang P, Cheung P. (2002). Evaluation of sulfated *Lentinus edodes* alpha-(1-->3)-D-glucan as a potential antitumor agent. *Biosci Biotechnol Biochem* 66(5):1052-6.
- Zheng L., Tong Q., Wu C. (2002). Inhibitory effects of curcumin on apoptosis of human ovary cancer cell line A2780 and its molecular mechanism: *Ai Zheng* 21(12):1296-300.

INTERACCIONES ENTRE HIERBAS Y MEDICAMENTOS



Introducción

Indudablemente los medicamentos son grandes aliados para la salud del hombre, en tanto y en cuanto se haga un uso racional de los mismos. Desgraciadamente, la cada vez más frecuente salida al mercado de drogas pertenecientes a una misma familia farmacológica (ej., coxibs, prazoles, estatinas, priles, etc) fueron generando confusión a la hora de prescribirlos, muchas veces inducidos por el simple comentario del visitador médico de turno, cuyo libreto es procurar instalar la "novedosa" droga que en la mayoría de los casos, no logra superar en eficacia y potencia farmacológica a su inmediato familiar antecesor.

La antiética política de la FDA (Food and Drug Administraction) norteamericana que admite el registro de nuevas drogas con el único requisito que supere al placebo como evidencia de actividad farmacológica (cuando lo lógico sería que demuestre superioridad frente a un fármaco ya posicionado en el mercado), ha generado una avalancha de nuevas drogas, que ha sumergido a los profesionales de la salud en un mar de dudas a la hora de prescribirles, con las consiguientes consecuencias para el paciente. Para colmo de males, se ha generado una nueva tendencia en la industria farmacéutica como es aquella de posicionar en nuevos *targets* de actividad a drogas que han caducado su patente (por ejemplo, la *fluoxetina* en el sindrome premenstrual), con el único fin de mantener unos años más la patente farmacéutica, sin que ello represente ningún avance farmacológico.

Asimismo, en los últimos años se generó una tendencia (propiciada por los propios laboratorios) de colocar en el mercado de venta libre (OTC), productos que antes se vendían únicamente bajo receta (por ej. *omeprazol)*. A raíz de ello, se ha instalado una suerte de "medicalización de la sociedad", donde cualquier dolencia (por mínima que sea) debe ser medicada. Los niños tampoco se han salvado de todo esto, siendo medicados desde temprana edad con psicofármacos y derivados anfetamínicos o cocaínicos, como es el caso del sindrome ADHD (Sindrome disatencional con hiperactividad). Aún más, procesos totalmente fisiológicos se han convertido en "patológicos", tal es el caso de la *menopausia*, donde existe incluso un avasallamiento discriminatorio hacia la mujer, que instiga al consumo de hormonas casi como obligatoriedad.



En la otra vereda, también hay que hacer mención a la gran cantidad de publicidad nefasta que trata de sugerir beneficios "panaceicos" de determinadas hierbas medicinales, una suerte de "curalotodo" que no hace más que desprestigiar las serias investigaciones que se llevan a cabo con las mismas. La falta de regulación sobre su expendio y registro sanitario en muchos países, ha convertido en *zonas grises* muchos aspectos referidos a la prescripción de estas plantas medicinales. La falta de consenso entre los propios grupos o comités de expertos, que permiten que una misma planta pueda ser un suplemento dietario y también un medicamento (caso *Ginkgo biloba),* no hace más que sembrar de dudas tanto al médico prescriptor, como al propio público consumidor.

Lo cierto es que hay una tendencia marcada en la población a hacer uso de la automedicación no responsable, como sucede con muchos plantas medicinales y preparados fitoterápicos, sin la debida consulta profesional o sin un correcto diagnóstico de certeza. De igual modo, con muchos productos OTC e incluso remedios bajo receta, que se recomiendan o regalan a vecinos o familiares (cuando sobran), dado que quien los tomó les resultó "útil".

Dado el escenario que estamos planteando, es muy fácil colegir que pueda haber interacciones entre hierbas y medicamentos, en especial bajo la creencia que las plantas por su hecho de ser productos naturales, son inocuas; y otro tanto determinado por el ocultamiento que el paciente hace de su toma cuando visita a su médico de cabecera. Son muchos y variados los casos que se vienen planteando y denunciando desde hace décadas, debido a este caprichoso criterio de muchas personas, de tomar simultáneamente y de manera inconsulta fármacos sintéticos junto a productos fitoterápicos. Uno de los disparadores más importantes fue presentado en la década del '90 con la toma simultánea de jugo de pomelo y *nifedipina*.
El hecho de conocerse de manera más profunda las vías de metabolización de muchos fármacos, ha podido demostrar que las propias plantas medicinales eligen en muchos casos las mismas vías de metabolización, de manera tal que pueden bloquear o disminuir la actividad del fármaco recetado, o por el contrario, incrementar su actividad y sus efectos indeseables. La dilucidación de las vías enzimáticas citocromales (ej: P-450) ha sido determinante para la denuncia de muchoes efectos colaterales que surgen de la mezcla entre hierbas y fármacos.
El sistema citocromo P-450 (descubierto en 1958) hace referencia a una familia de proteínas de tipo *heme* presentes en todas las células de los mamíferos (excepto células sanguíneas y de los músculos esqueléticos) que catalizan la oxidación de una amplia variedad de sustancias químicas, entre las que se contabilizan principios activos de fármacos y plantas.
El sistema citocromo P-450 tiene una gran importancia porque está implicado en la activación o desactivación de muchos fármacos y sustancias exógenas, participa en la transformación de productos químicos en moléculas muy reactivas capaces de causar graves lesiones a los tejidos o de provocar mutaciones, y participa además en el metabolismo de los esteroides y de los ácidos grasos. El objetivo perseguido por este sistema es el oxidar las sustancias a productos más solubles que puedan ser fácilmente eliminados.
El nombre de citocromo P450 se debe a que muestra en determinadas condiciones un espectro UV muy característico con un pico de absorbancia a 450 nm. La mayor parte del citocromo P450 se encuentra en el hígado, en menor medida en el intestino delgado, y mucho menos aún en riñón, piel, pulmón, placenta, testículos, corteza adrenal, etc. A nivel celular, el sistema se ubica en la periferia del retículo endoplásmico, cerca de los micrososmas.
Existen varios miles de citocromos P450, de los cuales alrededor de 50 están presentes en el hombre. Este gran número de citocromos es consecuencia de la evolución de animales y plantas: cada vez que una planta ha desarrollado un nuevo alcaloide, el animal que se alimentaba con ella debía desarrollar una enzima (un citocromo P-450) que la inactivase. Al momento han sido secuenciados 49 genes que codifican los citocromos P450, cada uno de los cuales genera numerosas isoformas (una isoforma es una variante de una enzima citocromo P que deriva del mismo gen). Estas se clasifican según la homología existente en sus aminoácidos en:

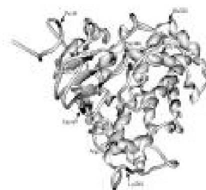
Familias de citrocromos P-450 (CYP, del inglés ***CY**tochrome **P**igment* 450) que tienen una homología secuencial de al menos 40%. Se conocen 74 familias de las cuales 14 están presentes en mamíferos.

Subfamilias CYP, con una homología secuencial de al menos 55%. En el hombre, se conocen unas 30 subfamilias.

Genes individuales, cada uno de los cuales genera su correspondiente enzima. Hay unos 50 genes importantes para el hombre.

La nomenclatura de estos genes, sigue el orden de su clasificación: las familias se caracterizan por un número: CYP3. CYP14, CYP26; las subfamilias se identifican con una letra, p.ej. CYP3A, CYP3D, etc., y finalmente, los genes individuales reciben un número, p.ej. CYP3A4.

La Raíz: CYP
La Familia: CYP 3
La Subfamilia: CYP 3A
El Gen individual: CYP 3A4



Estructura espacial del citocromo P-450

La forma en que el organismo humano responde al consumo de drogas presenta una gran variación interindividual, debido en parte a variaciones en el propio metabolismo de las drogas. Algunas de estas variaciones son consecuencia de mutaciones genéticas, es decir, diferentes *polimorfismos* en ciertos genes que provocan que las correspondientes proteínas sintetizadas presenten diferentes niveles de actividad.

Algunos de estos genes citocromales son *polimorfos*, es decir, presentan leves modificaciones que los diferencia de otros individuos. Se admite que dos genes CYP son polimorfos cuando las secuencias de aminoácidos difieren en al menos el 1%. El polimorfismo tiene gran importancia clínica ya que poblaciones que tengan diferentes polimorfos metabolizan fármacos de una manera diferente. El primer polimorfismo hallado en una enzima involucrada en el metabolismo de drogas se describió en los años 50 a raíz de la alta incidencia de neuropatías periféricas en individuos descritos como acetiladores rápidos o lentos en respuesta al antituberculoestático isoniazida. Asi, por ejemplo, los individuos en los que el CYP2C9 es deficientemente funcional no son capaces de eliminar la warfarina, de modo que pueden ser anticoagulados con dosis tan pequeñas como 0.5 mg/día.
En otros casos, los polimorfos pueden detener la activación de un fármaco como por ejemplo el losartán, haciéndolo ineficaz. Una de las primeras variantes polimórficas descritas fue en el denominado *CYP2D6* , el cual afecta al metabolismo de múltiples drogas empleadas en clínica como el antihipertensivo *debrisoquina*. Otro polimorfismo se detectó en el metabolismo del anticonvulsionante *mefentoína,* que posteriormente se observó que era debido a una mutación en el *CYP2C19.*
A veces, sin embargo, un fenotipo CYP es beneficioso para el paciente. Por ejemplo, los sujetos con un CYP2C19 defectivo no son capaces de metabolizar el *omeprazol,* con lo que los niveles plasmáticos de este fármaco se mantienen más elevados y el índice de efectividad es mayor. Prácticamente todos los CYPs pueden ser inducidos (activados). Por ejemplo el CYP3A4, uno de los citocromos P450 más importantes, puede ser inducido por la *rifampina* o la *fenitoína*. Como este CYP metaboliza fármacos como la *eritromicina*, *drogas opioides* o *ciclosporina*, la administración concomitante de los primeros con los segundos acelera el metabolismo de estos últimos, lo que se puede traducir en un fracaso terapeútico. Por el contrario, los CPYs pueden ser también inhibidos por algunos fármacos (p.ej. antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina inhiben el CYP3A4). En este caso, todos los fármacos que son metabolizados por este sistema enzimático verán su metabolismo inhibido o reducido, aumentando sus niveles plasmáticos y, consecuentemente su toxicidad. Así, la *eritromicina* en combinación con *teofilina*, aumenta los niveles plasmáticos de esta última produciendo efectos tóxicos.
Los citocromos P450 más importantes desde el punto de vista clínico son los CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19. Otros importantes también son los CYPs CYP2E1, CYP2A6, y CYP1A2. Finalmente cabe señalar que los pacientes de tercera edad son más susceptibles a sufrir consecuencuias de estas interacciones ya que ellos cuentan con:

- Receptores más sesibles a la actividad de opiáceos y benzodiacepinas.
- Receptores menos sensibles a beta-adrenérgicos
- Menor síntesis de proteínas, lo que implica menor trasporte de drogas.
- Menor masa muscular.
- Incremento en la vida media de las drogas

Cabe resaltar que en algunos casos, la interacción entre una hierba y un fármaco puede generar un efecto benéfico, como se observa en algunos casos de drogas oncológicas, en las cuales el fitoterápico puede reducir sus riesgos, o incluso incrementar su potencial farmacológico.
Las interacciones entre hierbas o fitoterápicos y drogas sintéticas más importantes, son las siguientes:

Nombre Científico	Nombre Popular	Interacción con	Mecanismo involucrado	Consecuencias
Achillea millefolium	Milenrrama	Anticonvulsivantes	Sinergismo	Potencia la actividad de anticonvulsivantes
		Hierro	Intestinal	Reduce absorción de hierro
Allium sativum	Ajo	Anticoagulantes	↑ INR	Potencia actividad anticoagulante
		Hipoglucemiantes		Potencia actividad hipoglucemiante
		Lisinopril		Aumenta efecto del Lisinopril
		Ritonavir		Toxicidad gastrointestinal (n=2)
		Saquinavir,		Disminuye la concentración plasmática del Saquinavir
Angelica sinensis	Angélica china	Warfarina		Potencia efecto anticoagulante

Apium graveolens	Apio	T4		Disminuye niveles de T4
		Anticoagulantes		Incremento efecto anticoagulante
Areca catechu	Nuez de areca	Flufenacina		Cuadro extrapiramidal (n=1)
Bauhinia forficata	Pezuña de vaca	Hipoglucemiantes orales	Interferencia	Puede alterar el efecto de drogas hipoglucemiantes
Betula alba	Abedul	Anticonvulsivantes	Por presencia de salicilatos	Incrementa efectos anticonvulsivantes
Borago officinalis	Borraja	Anticonvulsivantes		Reduce el umbral convulsivo
Cannabis sativa	Marihuana	Fluoxetina	(-) recaptación de serotonina	Crisis maníaca (n=1)
		Sildenafil		Infarto cardíaco (n=1)
Capsicum sp	Cayena	Enalapril		Incremento efecto tusígeno (vía ext)
Catha edulis	Khat	Ampicilina Amoxicilina		El masticado del khat reduce la absorción de los ATB
Cecropia pachystachya	Ambay	Antihipertensivos Digital	Sinergia	Puede potenciar actividad de drogas antihipertensivas y digitales
Crataegus sp	Espino albar	Digital	Sinergia	Probable aumento de actividad
Cyamopsis tetragonolobus	Goma guar	Penicilina V	Reduce absorción	Menor actividad de penicilina V
Echinacea sp	Equinácea	Alprazolam	CYP3A4	Increenta niveles plasmáticos y la toxicidad del alprazolam
		Calcio-antagonistas	CYP3A4	Increenta niveles plasmáticos y la toxicidad de los Ca-antagonistas
		Inhibidores de proteasa	CYP3A4	Increenta niveles plasmáticos y la toxicidad de los (-) de proteasa
		Inmunosupresores	Inmuno (+)	Reduce efecto inmunosupresor
		Midazolam	CYP3A4	Increenta niveles plasmáticos y la toxicidad del Midazolam
Eleutherococcus senticosus	Ginseng siberiano	Nifedipina	CYP3A4	Incremento plasmático (29%) y toxicidad de Nifedipina
		Monomicina y kanamicina	Estímulo Inmunitario	Incrementa eficacia de los ATB frente a Proteus y Shigella
Ephedra sinica	Efedra china	Hipoglucemiantes	Competencia	Reduce efecto hipoglucemiante
Eucalyptus globulus	Eucalipto	Analgésicos	Sinergia	Potencia efecto analgésico
		Hipoglucemiantes	Competencia	Altera actividad hipoglucemiante
		Sedantes	Sinergia	Potencia efecto sedante
Filipendula ulmaria	Ulmaria	Anticonvulsivantes	Por presencia de salicilatos	Potencian actividad anticonvulsivante
Foeniculum vulgare	Hinojo	Ciprofloxacina		Reducción de la concentración de ciprofloxacina
Ganoderma lucidum	Reishi	Antihipertensivos	Sinergia	Puede incrementar efecto hipotensor arterial
Gaultheria procumbens	Gaulteria	Anticonvulsivantes	Por presencia de salicilatos	Potencian actividad anticonvulsivante
Ginkgo biloba	Ginkgo	Aspirina - Anticoagulantes	Por (-) FAP	Aumenta el riesgo de hemorragias
		Diltiazem	CYP3A2	Disminuye efecto antihipertensivo
		Diuréticos tiazídicos	Idiosincrático	Efecto hipertensivo (n=1).
		Ergotamina		Peligro de hematoma subdural bilat.
		Fenitoína	CYP2C9	Reduce efecto anticonvulsivante
		Haloperidol		Posibilidad de generar efectos extrapiramidales
		IMAO		Disminuye efecto IMAO
		Nicardipina	CYP3A2	Disminuye efecto antihipertensivo

		Nifedipina	CYP3A2	Disminuye efecto antihipertensivo
		Omeprazol	CYP2C19	Puede reducir efecto antiácido
		Papaverina	(+) vasodilat.	Potencia actividad de papaverina
		Paracetamol		Peligro de hematoma subdural bilat.
		Propanolol	(+) metabol.	Disminuye actividad del propanolol
		Tolbutamida	CYP2C9	Reduce actividad hipoglucemiante
		Trazodone	Idiosincrático	Produjo coma (n = 1)
		Valproato	CYP2C9	Reduce actividad anticonvulsivante
Glycine max	Soja	Estrógenos		Las isoflavonas reducen los efectos adversos de estrógenos sintéticos
Glycyrrhiza glabra	Regaliz	Corticoides en general	Hiperaldoste-ronismo 2rio.	Peligro de hipertensión arterial
		Prednisolona		Aumenta la concentración de prednisolona
Hypericum perforatum	Hipérico	Acenocumarol	CYP3A	Reduce efecto anticoagulante
		Amitriptilina	CYP3A	Reduce niveles plasmáticos
		Antagonistas del calcio	CYP3A4	Reducción de niveles plasmáticos
		Anticonceptivos orales	CYP3A	Reduce niveles plasmáticos, con peligro de embarazo
		Anticonvulsivantes	CYP3A	Reduce niveles plasmáticos, con riesgo de convulsiones
		Benzodiacepínas	CYP3A4	Reducen sus niveles sanguíneos
		Ciclosporina	CYP3A	Reduce niveles plasmáticos, con riesgo de rechazo de trasplantes
		Digoxina	CYP3A	Reduce niveles plasmáticos del digital con riesgo de insuficiencia cardíaca
		Estatinas (simvas-tatina, pravastatin)	CYP3A	Disminución de niveles plasmáticos de ambas estatinas
		Fenprocumona	CYP2C9	
		Imatinib	CYP3A	Reduce eficacia de Imatinib
		Inhibidores de proteasa (indina-vir, saquinavir,etc)	CYP3A	Reduce niveles plasmáticos generando falta de actividad frente al HIV
		Inhibidores recap-tación de serotoni-na (fluoxetina, etc)	CYP3A	Puede generar un sindrome serotoninérgico
		Inhibidores de la transcriptasa inver sa (nevirapine, etc)	CYP3A	Reduce niveles plasmáticos generando falta de actividad frente al HIV
		Omeprazol	CYP3A4 CYP2C19	Reducción de concentraciones plasmáticas
		Tacrolimus	CYP3A	Reducción niveles plasmáticos
		Teofilina	CYP1A2	Reduce niveles plasmáticos de teofilina con riesgo de asma
		Triptanes (sumatriptan, etc)	CYP3A	Incrementa efectos serotoninérgicos con aumento de efectos adversos
		Warfarina	CYP2C9	Reduce efecto anticoagulante
Ilex paraguariensis	Yerba mate	Anticonceptivos	(-) Clearance	Se incrementa la actividad estimulan-te de la cafeína
		Benzodiacepinas	Por efecto (+) de la cafeína	Reduce efecto ansiolítico
		Cimetidina	(-) Clearance	Se incrementa la actividad

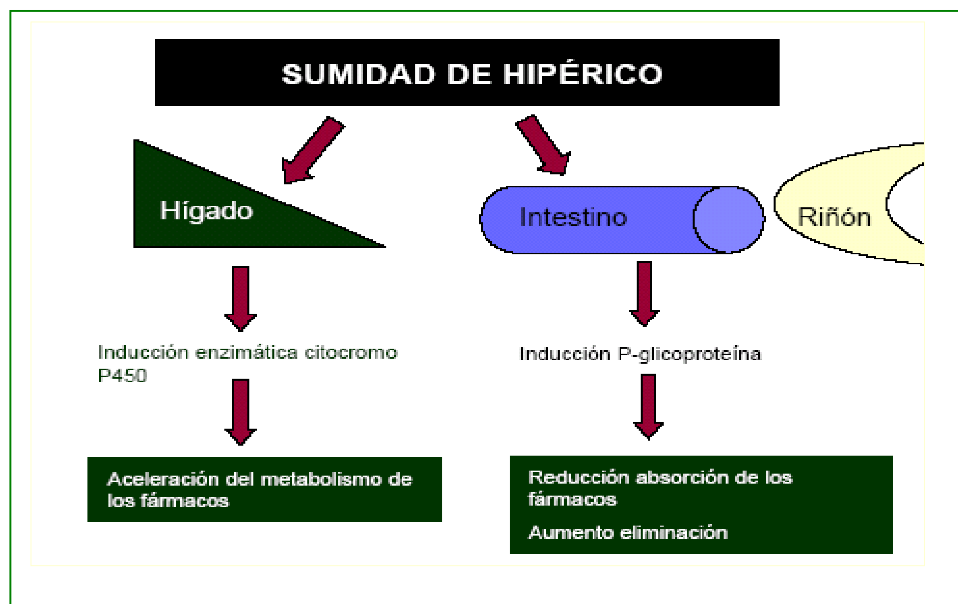
				estimulan- te de la cafeína
		Ciprofloxacina	(-) Clearance	Se incrementa la actividad estimulan-te de la cafeína
		Clozapina		Altera actividad de Clozapina si se toma < 40 minutos entre tomas
		Disulfiram	(-) Clearance	Se incrementa la actividad estimulan-te de la cafeína
		Litio		Reduce concentración plasmática de litio, con riesgo de crisis maníaca
		Metoxalén	(-) Clearance	Se incrementa la actividad estimulante de la cafeína
		Norfloxacina	(-) Clearance	Se incrementa la actividad estimulante de la cafeína
		Verapamilo	(-) Clearance	Se incrementa la actividad estimulante de la cafeína
Laxantes vegetales	Cáscara sagrada, aloe, sen, etc.	Antiarrítmicos		Potencia efectos antiarrítmicos
		Corticoides		Potencia efectos corticóideos
		Digoxina	Por generar hipokalemia	Potencia efectos inotrópicos y tóxicos
		Diuréticos ahorradores de K+		Reduce absorción de diuréticos
		Diuréticos tiazídicos	Hipopotasemia	Potencia la actividad diurética
		Fenitoína	Interferencia intestinal	Reduce absorción de Fenitoína
		Litio	Idem	Reduce absorción del Litio
		Teofilina	Idem	Reduce absorción de Teofilina
Matricaria recutita	Manzanilla	Antagonistas Ca++	CYP3A4	Aumenta concentración y toxicidad de los antagonistas cálcicos
		Anticoagulantes	Sinergismo	Incremento del riesgo de sangrado
		Hierbas sedantes	Sinergismo	Incrementa actividad sedante
		Hierro	Por presencia de polifenoles	Disminuye absorción (n=47)
		Lovastatina	CYP3A4	Aumenta concentración y toxicidad de Lovastatina
		Simvastatina	CYP3A4	Aumenta concentración y toxicidad de Simvastatina
Menyanthes trifoliata	Trébol de agua	Warfarina		Riesgo de hemorragia
Mikania guaco	Guaco	Vitamina K	Antagonismo vitamina K	Uso prolongado puede ocasionar hemorragias
Momordica charantia	Karela, melón amargo	Hipoglucemiantes orales	Sinergia	Altera efecto hipoglucemiante de drogas antidiabéticas.
Nigella sativa		Doxorubicina		Aceite esencial reduce nefrotoxicidad
Oenothera biennis	Onagra-prímula	Fenotiazina y flufenazina		Riesgo de crisis epiléptica en lóbulo frontal en pacientes esquizofrénicos
		Paclitaxel		Potencia toxicidad del paclitaxel
		Vinorelbina		Potencia toxicidad de vinorelbina
Olea europaea	Olivo	Hormonas T3-T4		Es estimulante tiroideo en ratas
		Vitaminas liposolubles	Oleosididad del aceite	Favorece la absorción de las vitaminas liposolubles
Panax ginseng	Ginseng	Aspirina		Potencia actividad analgésica
		Barbitúricos Benzodiacepinas	Por efecto estimulante	Reduce efecto depresor de este tipo de drogas

		Cafeína		Puede generar hipertensión arterial y crisis de escitación psicomotriz
		Digoxina		Eventual incremento de actividad
		Fenelzina		Puede generar insomnio y cefaleas
		Fenilalanina		Incrementa trasporte en el cerebro
		Hipoglucemiantes	Sinergia	Potencia efecto hipoglucemiante
		Mitomicina	Sinergia	Mayor actividad antineoplásica
		Pentazocina		Potencia actividad de Pentazocina
		Vacuna Influenza	¿ ?	Puede generar insomnio
		Warfarina	Descenso del INR	Reduce efectos anticoagulantes. Ade-más: hipertensión, cefalea, insomnio
Panax quinquefolius	Ginseng norteamericano	Warfarina	CYP2C9	Reduce efecto anticoagulante
Paullinia cupana	Guaraná	Ver Yerba mate	Idem mate	Idem Yerba mate
Pausinystalia yohimbe	Yohimbo	Alfa-metil-dopa	Activ. antialfa-2 adrenérgica	Antagoniza efecto anihipertensivo
		Antidepresivos tricíclicos	(+) de efectos sobre SNC	Puede generar efectos hipertensivos
		Clonidina	Activ. antialfa-2 adrenérgica	Antagoniza eefcto antihipertensivo
		IMAO	Por presencia de yohimbina	Puede potenciar efecto de las drogas IMAO
Phyllanthus sellowianus	Sarandí	Hipoglucemiantes orales	Interferencia	Puede alterar el efecto de drogas hipoglucemiantes
Piper methysticum	Kava kava	Alprazolam		Coma (n=1)
		Levodopa	Antagonismo s/dopamina	Reduce efecto de la levodopa en Enf. de Parkinson
Piper nigrum		Fenitoína		Incrementa la biodisponibilidad
		Propanolol		Incrementa la biodisponibilidad
		Teofilina		Incrementa la biodisponibilidad
Plantago sp	Psyllum-Ispagul	Litio	Reduce absor-ción intestinal	Reduce actividad antidepresiva
		Warfarina	(-) absorción	Reducen efecto anticoagulante
Salix alba	Sauce	Anticonvulsivantes	Salicilato des-plaza sitios de unión p/fenit.	Potencia efecto anticonvulsivante
Salvia miltiorrhiza	Salvia china	Warfarina	Potencia actividad	Riesgo de hemorragia
Serenoa repens	Palmito Florida	Warfarina	↑ INR	Incrementa actividad anticoagulante
Silybum marianum	Cardo mariano	Ácido acetil salicílico		Incremeta posibilidad de generar cirrosis por AAS
		Cafeína	CYP1A2	Incrementa actividad
		Cisplatino	CYP2C9	Reduce efectos adversos del cisplatino
		Clorzoxanona	CYP2E1	Incrementa actividad
		Cumarinas	CYP2A6	Incrementa actividad
		Dextrometorfano	CYP2D6	Afecta levemente la actividad
		Dinitronifedipina	CYP3A4	Reduce actividad
		Eritromicina	CYP3A4	Reduce actividad
		IMAO	Presencia de tiramina	Potencia actividad de IMAO por la presencia de tiramina en droga vegetal
		Mefenitoína	CYP2C19	Reduce actividad
		Warfarina	CYP2C9	Peligro de hermorragias

Tamarindus indica	Tamarindo	Aspirina	(+) absorción	Incrementa actividad de la aspirina
Tanacetum parthenium	Matricaria - Migranela	Anticoagulantes	(-) PAF	Riesgo de hemoragias
Valeriana officinalis	Valeriana	Antiepilépticos	Sinergismo	Mayor efecto anticonvulsivante
		Benzodiacepinas	Sinergismo	Riesgo de potenciación de efectos hipnosedantes
		Hierbas sedantes (tilo, kava, melisa, lúpulo, crataegus)	Sinergismo	Potencia efectos hipnosedantes
		Tiopenthal		Incrementa efecto anestésico
Zingiber officinale	Jengibre	Anticoagulantes	Por actividad antiagregante	Riesgo de hemorragia
		Cardiotónicos		Incrementa efectos cardiotónicos
		Sulfaguanidina	Intestino delg	Incremento absorción intestinal (> 150%) de sulfaguanidina en ratas

Nota: INR (International Normatized Ratio); n=1 (número de pacientes testeados, en este caso un paciente)

En el caso del hipérico (uno de los fitomedicamentos más estudiados), al constatarse una toma simultánea con otrn fármacos de síntesis, se tomará en cuenta que **no** deberá suspenderse la toma del hipérico de manera abrupta, ya que ello puede incrementar súbitamente los niveles plasmáticos de dichos remedios. En cuanto al hipérico, sus intercciones con la vía citocromal pueden resumirse en el siguiente cuadro:



Referencias

- Al Qarawi A. et al. (2002). Effect of freeze dried extract of *Olea europa*ea on the pituitary-thyroid axis in rats. *Phytother. Res.* 16 (3): 286-7.
- Bachmann K. (2004). Drug Interaction Handbook. 2004. Lexi Comp.
- Barnes J., Anderson A. et al. (2003) *The Pharm. J.* 270: 117-121.
- Bebbington A et al. (2005). Ginkgo biloba: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication *J. Arthroplasty*. 20:125-6.
- Beckmann Knopp S. et al.(2000). Inhibitory effects of silybin on citochrome P-450 enzymes in human liver cromosomes. *Pharm*. Toxycol. 86 (6): 250-256.

- Benjamin J et al. (2001).A case of cerebral haemorrhage-can *Ginkgo biloba* be implicated? *Postgrad. Med. J.* 77:112-3.
- Bohn Nebe C. and Birr C. (1987). Flow cytometric studies with E. senticosus extract as immunomodulatory agent *Arzneim. Forsch*. 37 (10): 1193-6.
- Bokemeyer C. et al. (1996). Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Br. J. Cancer* 74: 2036-41.
- Borges A. et al. (1989). Acao farmacológica de *C. adenopus* M. Simpòsio Plantas Medicinais do Brasil. Resumo 089.
- Brinker F. (1998) Herb Contraindications and Drug Interactions. Medical Eclectical Foundation. Oregon, USA
- Budzinski J et al. (2000). An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*. 7:273-82.
- Carson SW et al. Inhibitory effect of methanolic solution of St. John's wort (Hypericum perforatum) on cytochrome P450 3A4 activity in human liver microsomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 67:992.
- Chaterjee S. et al. (2005). Influence of the Ginkgo extract EGb 761 on rat liver cytochrome P450 and steroid metabolism and excretion in rats and man. J *Pharm Pharmacol*. 57(5):641-50.
- Cheng TO. St John's wort interaction with digoxin. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2548. Letter.
- Curso de Bioquímica con correlaciones químicas. (2007) http://www.iqb.es/cbasicas/bioquim/cap10/c10s01.htm. 20-09-07, 12 hs.
- Durr D et al. St John's wort induces intestinal Pglycoprotein/ MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68:598-604
- Fontana L. et al. (2005). *Ginkgo biloba* leaf extract (EGb 761) enhances catalepsy induced by haloperidol and L-nitroarginine in mice. *Brazil J. Med. Biol. Res*. 38 (11): 1649-54.
- Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 2000 Jul 1;57(13):1221-7.
- Hurrell R, Reddy M, Cook J. (1998) Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr*. 81(4):289-95.
- Izzo A. & Ernst E. (2001). Interaction between herbal medicines and drugs. *Drugs*. 61 (15): 2163-75.
- Jones B. et al. (1987). Interaction of ginseng with phenelzine *J. Clin. Psychopharmacol*. 7: 201-2.
- Kubo M., Tong C. and Matsuda H. (1992). Influence of 70% methanolic extract from red ginseng on the lysosome of tumor cells and on the cytocidal effect of mitomicin C. Planta Med. 58 (5): 424-8
- Kupiec T. y Raj V. (2005) Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*. *J. Anal Toxicol*. 29 (7): 755-8.
- Lacomblez L., Bensimon G.; Isnard F. et al. (1989). Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression *Clin. Pharmacol. Ther*. 45: 241-51.
- Legnani C et al.(1993). Effects of a dried garlic preparation on fibrinolysis and platelet aggregation in healthy subjects. *Arzneimittelforschung*.; 43:119-22.
- McGuffin M. et al. (1997). Botanical Safety Handbook. CRC Press. Boca Raton Fl. USA.
- Meisel C et al. (2003).Fatal intracerebral mass bleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. *Atherosclerosis*; 167:367.
- Miller L. (1998). Herbal medicines. Selected considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med*. 158: 2200-11
- Mitra S. et al. (1996) Neuropharmacological studies on *Panax ginseng. Indian J. Exp. Biol*. 34 81): 41-47.
- Moses, G.(2001).Thyroxine interacts with celery seed tablets? *Australian Prescriber*.;24(1):6-7.
- Obach R (2000). Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depre-ssion. *J Pharmacol Exp Ther*.; 294:88-95.
- Petkov V. (1978). Effect of ginseng on the brain monoamines and 3'5'-AMP system. Experiments on rats. *Arzn. Forsch*. 28: 388-393
- Petticrew M (1997) Systematic Review of the Effectiveness of Laxatives in the Elderly. Health Technol Assess 1 (13):1-52
- Piscitelli S et al. (2001). Garlic supplements decrease saquinavir plasma concentrations. 8th Conference on Retroviruses & Oppor- tunistic Infections. Chicago, IL.
- Piscitelli S. et al. (1998). Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*.; 355:547-8.
- Rosenblatt M, Mindel J. (1997) Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *N. Engl. J. Med*. 336:1108.
- Rowin J, Lewis S (1996) Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology*; 46:1775-6.
- Scaglione F. et al. (1996).Efficacy and safety of the standarized ginseng extract G115 for potentiating vaccination against common cold and/or Influenza Syndrome. *Drugs Expt. Clin Res*. 22 (2): 65-72
- Sikora R. et al. (2000). Ginkgo biloba extract in the therapy of erectile dysfunction. *J. Urol*. 141: 188-A.
- Smith M, Lin K, Zheng Y, et al. (2001) An open trial of nifedipine-herb interactions: Annual Meeting Of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Orlando, Florida, USA. March 6-10.
- Spinella M. (2002). The importance of pharmacological synergy in psychoac tive herbal medicines. *Altern. Med. Rev*. 7 (2): 130-7.

- Stockey I. (1996). Drug Interactions. 4th Ed. Pharmaceutical Press. London.
- Sujiyama T. et al. (2004). *Ginkgo biloba* extract modifies hypoglycemic action of tolbutamide via hepatic cytochrome P450 mediated mechanism in aged rats. *Life Sci* 75 (9): 1113-22.
- Tres J. (2006). Interacciones entre plantas y fármacos. *An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (2): 233-252.*
- Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba. Lancet* 1998; 352:36.
- Venkataramanan R. et al. (2000). Milk thistle decreases the activity of CYP3A4 and UDP transferase in human hepatocite cultures. *Drug Metabol. Dispos*. 28 (11): 1270-3.
- Walsh C. (2005). Levine's Pharmacology. Drug Actions and Reactions. Taylor and Francis.
- Yin O. et al. (2004) Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics* 14 (12): 841-50
- Zhao L. et al. (2006). Induction of propranolol metabolism by*Ginkgo biloba* extract EGb 761 in rats. *Curr Drug Metab*. 7(6):577-87

Curso de Fitodermatología

3

Dr Jorge R. Alonso
Médico. Presidente de la Asociación Argentina de Fitomedicina

Fitoingredientes y Fitonutrientes para la Piel



INTRODUCCIÓN

Cuando se habla de las bondades terapéuticas de las plantas medicinales, indudablemente se hace referencia a los principios activos que ellas contienen para su utilización en las distintas patologías. Definimos como ***principio activo*** a aquel compuesto químico presente en la droga vegetal responsable de los efectos terapéuticos previamente constatados. En tanto, definimos como ***droga vegetal*** aquella parte de la planta (raíz, tallos, hojas, sumidades, corteza, etc) o derivado de éstas (goma, resina, látex, etc) que luego de ser colectada, procesada y conservada (secado, por ejemplo), posee una composición y propiedades tales que posibiliten su empleo medicinal, siendo reconocida por las farmacopeas como la responsable de las virtudes terapéuticas.
En un principio, las sustancias nutritivas participaban de formulaciones especialmente diseñadas para permanecer en contacto con la piel durante varias horas, de forma que los principios activos incorporados estuviesen en contacto con la piel el máximo tiempo posible. Para lograrlo, eran formuladas como emulsiones de fase externa oleosa con alto contenido lipídico, de modo que generaran una capa oclusiva resistente al roce de vestidos y que no fueran fácilmente eliminadas. El inconveniente es que daban un aspecto untuoso y pastoso a la piel, siendo por ello aplicadas por la noche únicamente. Teniendo en cuenta que el metabolismo y fisilogía cutáneos se llevan a cabo mucho mejor en condiciones de reposo, hizo que este tipo de preparados de aplicación nocturna, se conocieron como *cremas de noche.*
Hoy día se ha podido solucionar esto, en base a formas galénicas más adecuadas y apropiadas, que permiten un uso diurno sin problemas. Por ejemplo, existen productos en suspensión que se administran en *ampollas,* existen también *liposomas* (vehiculizan sustancias de naturaleza tanto lipófila como hidrófila), *microcápsulas* (se rompen durante la aplicación, y así liberan sus principios activos), *geles* (incorporan compuesto hodrófilos tales como extractos glicólicos vegetales), *emulsiones O/A* (aceite/agua) que no resultan tan untuosas y son fáciles de aplicar, y microemulsiones (trasparentes y bifásicas, permitiendo incorporar principios activos hidrófilos y lipófilos).

Existe lógicamente, una legislación que establece cuales son los principios activos o ingredientes aceptados por los diferentes países. En lo referente a principios activos incorporados a productos con indicación medicinal, se guiarán sus registros bajo la misma legislación o normas correspondientes a *Medicamentos Fitoterápicos*. En cambio, para el registro de *Cosméticos,* la Comunidad Europea se basa en el llamado **INCI** ("International Nomenclature for Cosmetic Ingredients") el cual sirve de parámetro legal para el registro de productos en la gran mayoría de los países (incluyendo la Argentina), y que fuera elaborado por la "European Cosmetic Industry" integrante de la "European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association" (COLIPA).
En lo que respecta al campo comercial, y de acuerdo con datos de Organic Monitor (UK), el mercado europeo de productos cosméticos naturales en 2006 fue valorado en 1.000 millones de euros, estando el sector experimentando un incremento de las ventas superior al 20% anual. El número de empresas que participan en este mercado de productos naturales está creciendo y, desde hace pocos años, ha habido una entrada masiva en este terreno por parte de la gran industria farmacéutica. Actualmente alrededor de 400 empresas producen cosmética natural en Europa. Muchos de los ingredientes naturales utilizados en esta industria provienen de los países en desarrollo, en donde se procesan y son exportados a compradores europeos (Alemania es el principal adquiriente).

FITOINGREDIENTES Y FITONUTRIENTES MÁS IMPORTANTES

Junto a las sustancias hidratantes, los fitonutrientes representan uno de los ingredientes más importantes para la salud de la piel y el mantenimiento de sus funciones. Los hay de origen animal, vegetal y mineral (arcillas), pudiendo incluso combinarse entre ellos en las formulaciones dermatológicas y cosméticas.

Componentes Activos de Origen Animal

Ácido Desosirribonucleico

El ADN es un polímero natural de nucleótidos con gran capacidad hidratante, regeneradora celular celular, antioxidante y estimulante de la queratogénesis. Resulta esencial en la síntesis proteica tanto en los folículos pilosos como en la capa basal de la epidermis, lo que justifica su aplicación en productos nutritivos y reparadores tanto en cosmética cutánea como capilar. Se prescribe en forma de emulsión de fase externa acuosa al 1-2%.

Hidrolisados de Colágeno

El colágeno es una proteína muy abundante del tejido conectivo, la cual se suministra en muy variadas formas. Por ejemplo en forma de proteína total, o lo que es mejor, en forma de hidrolisado de sus aminoácidos constituyentes. Para cumplir con su efecto nutritivo requiere ser incluida en forma de moléculas inferiores a 6.000 daltons. Actualmente los hidrolisados pueden darse en forma oral, pudiendo ser acompañados de otros compuestos útiles como el condroitín o la glucosamina. En forma de crema aparecen como productos antiarrugas o antiage. La fuente de obtención suele ser bovina o porcina.

Jalea Real

La jalea real es un producto segregado por las glándulas hipofaríngeas (que se presentan en forma de rosarios situados simétricamente a la derecha y a la izquierda en la cabeza de las abejas obreras) y por las glándulas mandibulares de las abejas nodrizas (obreras de 5 a 14 días de edad), cuando disponen de polen, agua y miel. En su composición, presenta vitaminas A, B (B1, B2, B5, B6), C y E, ácido fólico, minerales (fósforo, hierro, calcio, cobre, selenio), ácidos grasos insaturados, aminoácidos y sustancias hormonales. De los elementos nutritivos señalados se destaca la vitamina B5 o ácido pantoténico, aunque su discute su penetrabilidad por piel. Los productos con jalea real se prescriben para atenuar el envejecimiento cutáneo y enriquecer las pielas agrietadas o resecas. Se incluye en formulaciones O/A en concentraciones de hasta el 10%.

Condroitín Sulfato

Es uno de los constituyentes principales del cartílago y de la sustancia fundamental del tejido conectivo en piel. Este mucopolisacárido caracteriza por su extraordinaria capacidad de fijar agua, dando turgencia y elasticidad a la piel. *In vitro*, el condroitín sulfato demostró una acción inhibidora sobre la elastasa, y estimulante de la síntesis de proteoglicanos. Se obtiene de los cartílagos de diversos animales y se incluye en fórmulas nutritivas, en concentraciones del 2-4%.

Seropéptidos

Se trata de cadenas proteicas de pequeño tamaño obtenidas de la digestión enzimática del suero de caballo. Muy ricos en aminoácidos importantes, demostraron *in vitro* estimular la proliferación de queratinocitos y favorecer los intercambios celulares en el tejido cutáneo. Pueden formar parte de liposomas.

Metalotioneínas

Se trata de proteínas de bajo P.M. (cerca de 6.000 Da) caracterizadas por presentar una gran estabilidad al calor y un buen poder antioxidante. Al momento se han identificado 4 isoformas, pero las metalotioneìnas MT I y MT II son las más conocidas y estudiadas. No contienen aminoácidos aromáticos, pero presentan 20 residuos de cisterna. Se las halla en la piel humana y en la de los ratones. Los residuos de cisteína poseen un fuerte poder de aglutinación entre sí, produciendo liberación de átomos de hidrógeno creando así un entorno reductor.

Esta reactividad endógena se evidencia especialmente en presencia de oligoelementos como el zinc y el cobre, regulando su homeostasis. También resultan reactivos ante metales potencialmente dañinos, como el cadmio y el mercurio, de ahí que se admitan como moléculas desintoxicantes frente a metales tóxicos. Amstey y col. demostraron que la radiación UV causaba la expresión de MT en la piel humana, lo que hace presuponer una actividad fotoprotectora merced a sus propiedades antioxidantes. Esta actividad protectora se extendería ademàs, frente a gérmenes patógenos, agresivos químicos y sustancias pro-oncogénicas.

Otros estudios efectuados en cultivos celulares demostraron que diversas citocinas pro-inflamatorias, como la Interleuquina 1-b, el factor TNF-a y la IL-6, incrementaban la síntesis de MT en las células, lo que habla a favor de un efecto antiinflamatorio adicional. Nishimura y col. consideran que la IL-6 actúa rápidamente (apenas transcurridas 12 hs), cuando la radiación UV-B incide sobre la piel de los ratones sin pelo, incrementando principalmente la expresión de MT.

Aceite de visón

Este aceite contiene sustancias grasas (líquidas a temperatura ambiente) cuya composición es muy similar a la del manto lipídico de la piel, y que caracteriza por una muy buena absorción cutánea. Forma parte de muchos productos capilares, observándose tras su aplicación un fortalecimiento de las fibras queratínicas del cabello, restaurando su vitalidad, flexibilidad y brillo. A la vez, es muy buen desenredante, haciendo que el cabello presente un aspecto sedoso y fácil de peinar. El *aceite de visón* sirve también como vehículo lipofílico para otros principios activos.

Baba de caracol

Se obtiene del caracol de tierra *Helix aspersa* Muller, que hoy se cultiva en criaderos con fines gastronómicos y dermatológicos. Se trata de secreciones producidas frente a diversos estímulos, que cumplen funciones vitales en la movilidad, la respiración, las manifestaciones de estrés y la defensa del animal frente a ciertos ataques.



Se lo ha valorado en los últimos años en cosmetología por sus propiedades cicatrizantes, antisépticas, lubricantes y regeneradoras de la piel. Esta *baba* se denomina comúnmente *elicina* y contiene en su composición: *alantoína, calcio, ácido glicólico, colágeno, eslatina, proteínas, enzimas fibinolíticas y vitaminas.*

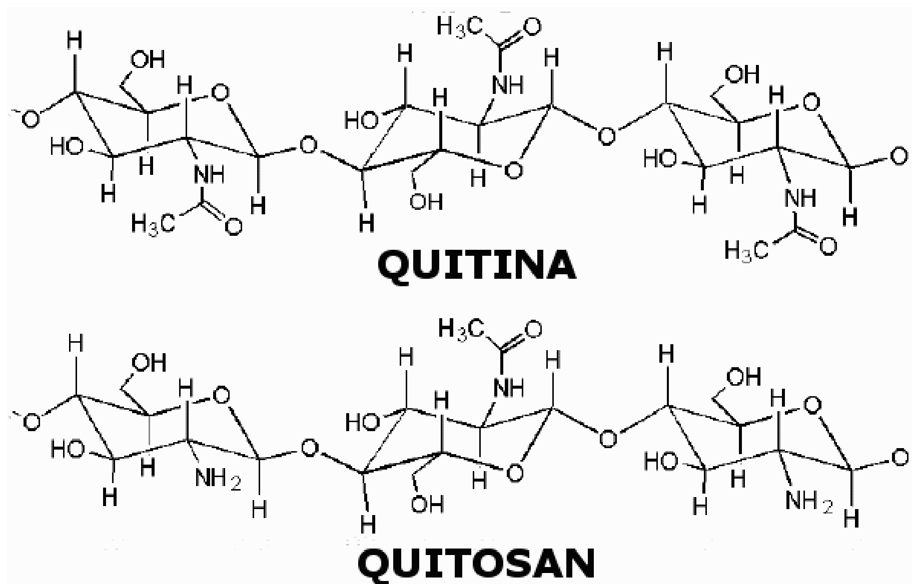
Productos Marinos

Dentro de los productos marinos destacan las algas (se verán en el apartado siguiente al ser considerados vegetales), el caviar, las sales marinas, polvo de perlas marinas, ADN de salmón, caparazón de crustáceos, cartílago y aceites de pescados.

El ***Caviar*** está constituido por huevos de pescado, los cuales caracterizan por su riqueza en ácidos grasos Omega-3, fosfolípidos, vitaminas A, B1, B2, B6, D y E, oligoelementos (cobalto, cobre, fósforo, selenio y zinc) y aminoácidos *(glicina, histidina, arginina y asparagina)*. Actúa como hidratante, antioxidante y activador del metabolismo cutáneo al promover la síntesis de colágeno. Aplicado tópicamente en formulaciones cosméticas (sérums y cremas), demostró realzar el brillo y tono de la piel, siendo por ello útil frente a pieles envejecidas o muy apagadas.



El **Quitosán** es un derivado de la *quitina* (polisacárido de N-acetilglucosamina) obtenido a partir del caparazón de los crustáceos (langosta, cangrejo y camarón), y en menor medida de jaibas, arañas, escarabajos, cucarachas, hasta incluso de algunos hongos y algas. El término *quitosán* deriva de *quitina*, y ésta de la palabra griega *kítos*, que significa cavidad o túnica, haciendo referencia a su dureza.
El aislamiento de la quitina data de principios del siglo XIX, cuando en 1811 el profesor Henri Braconnot, director del jardín botánico en Nancy (Francia), aisló una fracción llamada *fungine* de las membranas celulares de los hongos. Más tarde, en 1823, el nombre "fungine" cambió a *quitina*, casi tres décadas antes del aislamiento de la celulosa. La estructura química de la quitina fue descripta por primera vez por Albert Hofmann, el conocido químico suizo que se hiciera famoso por el hallazgo del LSD y por describir la actividad de diversos enteógenos y alucinógenos en S.N.C.
Este producto ha demostrado propiedades hidratantes al formar una película fina y flexible sobre la piel evitando la pérdida de agua. También se emplea en cosméticos antiarrugas. En cosmética capilar se emplea al 0,1-0,5%, generando una película protectora del cabello que le permite defenderse de las agresiones externas, reducir la carga estática y ofrecer una fijación ligera del peinado, muy apreciada en espumas y geles.



Finalmente, dentro de los productos obtenidos del ***Cartílago de pescados*** destacan los glucosaminoglicanos, siendo el más importante el *condroitín sulfato*. Una reciente novedad de los proveedores cosméticos es la obtención de aceites de pescados ricos en ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3, como el *ácido eicosapentanoico* (EPA) y el *ácido docosahexanoico* (DHA).

Componentes Activos de Origen Vegetal

El crecimiento que ha tenido el rubro de la dermatología y la cosmética a partir de la inclusión de activos de origen vegetal, puede considerarse como fantástico. En Europa se espera que en 2009, este mercado comercialice alrededor de 3.6 mil millones de euros, lo que implica un crecimiento muy importante respecto a años anteriores. Poder enunciar todos los ingredientes activos vegetales resultaría una tarea ciclópea, por lo que nos limitaremos a señalar aquellos más importantes, y con sobrados fundamentos científicos que avalan su empleo.

Clasificación de los Principios Activos de Origen Vegetal

Inorgánicos: El *agua* representa un importante porcentaje de la planta fresca (60-80%); algo menor en las partes leñosas (40-45 %) y casi ínfima en las semillas. Por su parte los *minerales* representan algo menos del 5% del peso de la planta desecada y suelen presentarse bajo diversas formas: como sales solubles (cloruros, sulfatos), sales cristalizadas (carbonato u oxalato de calcio) y combinados (azufre en heterósidos azufrados, cobre, zinc y manganeso en las enzimas, cobalto en la vitamina B_{12}, etc).

Compuestos orgánicos procedentes del metabolismo primario: Destacan aquí los *glúcidos (osas simples* o *monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos), lípidos, aceites* y *ceras vegetales, aminoácidos* y *proteínas, ácidos nucleicos* y *compuestos nitrogenados.*

Compuestos orgánicos procedentes del metabolismo secundario: Entre ellos tenemos: *isoprenoides (aceites esenciales, terpenos, saponinas, cardiotónicos), alcaloides* y *derivados fenólicos.* Como subgrupo de los derivados fenólicos figuran los *shikimatos (fenoles, ácidos fenólicos, cumarinas, lignanos, flavonoides, antocianinas, taninos)* y *acetatos (quinonas, antracenos).*

No todos los principios activos gozan del mismo grado de solubilidad, ya que el mismo dependerá del tipo de solventes utilizados (glicoles, glicerina, etc), el pH ácido o alcalino del medio, el grado de alcoholatura, polimorfismo de presentación (las formas cristalinas tienen mayor biodisponibilidad) y la granulación del polvo. Los factores climáticos (temperatura, humedad, etc) también provocan reacciones químicas en la planta que pueden alterar o modificar los principios activos. De igual manera se pueden observar alteraciones cuando, una vez ingresados al organismo, deben enfrentar las enzimas digestivas, el pH del medio, la flora bacteriana o el metabolismo hepático.

Aceites

Se trata de compuestos fácilmente oxidables y líquidos a temperatura ambiente. Sus componentes lipídicos juegan un rol fundamental en las formulaciones cosméticas ya sea como activos emulsionantes y protectores, o como vehículo de otros compuestos lipófilos. Luego de su extracción (por expresión de las semillas o por disolventes) sufren una serie de modificaciones tendientes a desodorizarlos, decolorarlos y reducirles su acidez e impurezas.

Por ejemplo, no pueden utilizarse aceites grasos insaturados, si no están acompañados de algún compuesto antiradicalar, dada su fácil oxidabilidad. Recordemos que los ácidos grasos saturados *(butírico, caproico, caprílico, cáprico, palmítico, esteárico, láurico, mirístico)* son bastante estables mientras que los poliinsaturados *(linoleico, linolénico, gama-linolénico, araquidónico, etc)*, son fácilmente oxidables, tanto más cuanto mayor sea el número de dobles enlaces. Los ácidos grasos esenciales desempeñan un papel primordial en la estabilización y la función de la barrera de permeabilidad de la epidermis. Son parte integrante de las ceramidas (lípidos formadores de la barrera epidérmica) a la que confieren una permeabilidad selectiva y elasticidad.

Un grupo interesante y de cada vez mayor empleo lo constituyen los **Insaponificables**, que son la fracción no glicérica de un aceite que no puede ser esterificado. Se emplean en casos de pieles secas, arrugas (donde se requiere una actividad antielastasa) y como antioxidantes.
El procedimiento de obtención consiste en la saponificación completa del aceite, para luego extraer la materia insaponificable con la ayuda de un disolvente, y luego evaporar al vacío hasta la obtención de un residuo seco. Representan un grupo muy heterogéneo y pequeño (apenas 1-2%) de componentes químicos acompañantes de triglicéridos y ésteres céreos presentes en los aceites y las mantecas vegetales. Estas fracciones de insaponificables están representadas por: *escualeno, beta-caroteno, vitaminas A, E y D* (colecarciferol y ergocalciferol), *fitoesteroles, hidrocarburos saturados, terpenos y alcoholes grasos.* Los insaponificables más utilizados son los procedentes de los aceites de *soja, aguacate, arroz, karité, oliva, onagra y sésamo*.
Como dato a tener en cuenta se advierte que para productos faciales no se recomienden los productos que contengan ácidos grasos poliinsaturados. En la actualidad son cientos los aceites vegetales empleados en cosmética y dermatología, de ahí que procederemos a enumerar únicamente los más importantes.

- ***Aceite de Almendras dulces***



Uno de los más importantes en el área fitocosmético. Se obtiene del fruto de *Prunus amygdalus dulcis* (árbol proveniente de Asia central) a través del método de prensado en frío de las semillas o (menos frecuente) por extracción con disolventes. Es muy rico en ácido oleico (77%), con menor proporción de linoleico (17%) y vitaminas A y E. No debe confundirse con *Prunus amygdalus* o *almendras amargas*, ya que éstas contienen *ácido cianhídrico* que resulta tóxico. Al contener este aceite muchos ácidos grasos insaturados, resulta muy buen emoliente, indicándose de manera especial en el tratamiento de pieles secas, delicadas (por ej,. de bebé) e irritadas, cabellos quebradizos y en la prevención de estrías.
En pieles secas debe aplicarse humedeciendo la zona a tratar. También aparece en formulaciones contra la psoriasis, dermatitis atópica, seboreica e ictiosis. Como fue dicho en párrafos anteriores, este aceite debe formularse junto a antioxidantes para preservar su estabilidad y evitar su oxidación. En cambio, no resulta muy ácido, siendo considerado uno de los aceites vegetales más neutros.

- ***Aceite de Avellana***

Este aceite contiene un alto porcentaje de *ácido palmitoleico*, muy difícil de encontrar en otras fuentes vegetales, proporcionándole una absorción rápida en la piel. Es muy rico en nutrientes, y se emplea en formulaciones para protección solar y anticelulitis.

- ***Aceite de Borraja***



El aceite de semillas de borraja, *Borago officinalis*, se obtiene mediante extracción en frío de las semillas de esta planta, típica de los países de la zona occidental del Mediterráneo, particularmente España. Sus semillas son ricas en ácidos grasos insaturados *(oleico, linoleico y gama-linolénico).* Este último ácido graso representa el 20% del total. Su utilización está especialmente indicada en el tratamiento de las pieles resecas y sin brillo, como protector solar y en el abordaje de eczemas y psoriasis. En acné no comedogénico presenta efecto cicatrizante. Tiene la dificultad de ser muy oxidable. Se emplea puro o como emulsión O/A al 5%.

- ***Aceite de Cacahuate***



Proveniente de la especie *Arachis hypogaea*, este aceite es rico en ácidos grasos insaturados (50-60% de oleico y 18-30% de linoleico). Se emplea con buenos resultados cuando hay que tratar extensas lesiones de la superficie corporal, como ser los casos de dermatitis atópica.

- ***Aceite de Cártamo***

  Extraído de *Carthamus tinctorius*, presenta 79% de ácido linoleico y 15% de oleico. Se emplea poco en dermatología, aunque forma parte como excipiente en filtros solares y cosméticos.

- ***Aceite de Coco***

  El aceite de coco se puede extraer de la pulpa fresca del cocotero *(Cocos nucifera)*, pero normalmente se extrae del prensado de la "copra", que consiste en la pulpa del coco secada al sol o en secaderos artesanales calentados con fuego de leña. El coco fresco tiene un contenido de aceite de alrededor del 23%, que se eleva al 65% en la copra. Debido a su baja insaturación es bastante estable químicamente.

  Este aceite contiene cerca del 90% de ácidos saturados, empleándose en la elaboración de cremas y principalmente jabones, por su rápida capacidad de generar espuma. Los jabones en base a aceite de coco tienen la cualidad de ser muy humectantes, generando en la piel una capa protectora que colabora a retener la humedad. El aceite es suave y sedoso, siendo por ello muy recomendado para pieles irritadas o sensibles.

  A nivel capilar es un excelente acondicionador sin enjuague cuando es aplicado en pequeñas cantidades en las puntas, con el cabello limpio. Otro empleo es como pretratamiento de fototerapia UV en ciertos casos de psoriasis, y como excipiente graso en lociones y shampúes.

- ***Aceite de Gérmenes de Cereales***

  Se obtienen fundamentalmente a partir de las semillas germinadas del *trigo, arroz y maíz* mediante extracción con disolventes. Caracterizan por su riqueza en ácidos grasos insaturados, fosfolípidos, vitaminas: A, B, E, F, y carotenoides (estos últimos provenientes de las fracciones insaponificables). Los beneficios de las vitaminas aplicadas sobre la piel ha sido motivo de discusiones en los últimos tiempos. Al parecer, las vitaminas hidrosolubles y las liposolubles, serían bien absorbidas a través de la piel, justificando su inclusión en productos de aplicación tópica. Se recomiendan en pieles secas, envejecidas, fláccidas y cuperosas.

  El *aceite de germen de trigo* es muy insaturado, con el *ácido linoleico* como ácido graso predominante. Este aceite contiene una cantidad particularmente elevada de tocoferoles, más de un gramo por litro de alfa-tocoferol. Se usa en oleatos, cremas y leches corporales. Tòpicamente es muy buen emoliente y reepitelizante.

- ***Aceite de Jojoba***

  Proveniente de las semillas de la especie mexicana *Simmondsia sinensis*, este aceite de color amarillo claro y bastante inodoro, es muy empleado en la formulación de cremas emolientes y jabones suavizantes de la piel.

  Está constituido por 80% de ceras insaturadas, liquidas a temperatura ambiente. Estas ceras insaturadas son muy similares a las **ceramidas** de la piel, lo que hace que resulte extremadamente estable al calor y a la oxidación, conservándose perfectamente con el paso del tiempo. Recordemos que las ceramidas son sustancias que recubren las células de la epidermis regulando su hidratación.

  Por otra parte, el aceite de jojoba contiene vitamina E, lo cual genera propiedades antioxidantes. Es buen regenerador celular e hidratante, siendo útil en pieles envejecidas, grasas o muy secas. En lociones capilares resulta muy apto para mejorar pelos dañados por el sol o teñidos. Su poder hidratante, su contenido en vitamina E y su buena concentración de proteínas, permiten una apropiada queratinización capilar, nutriendo el cabello para darle sedosidad, vitalidad, brillo y volumen.

- ***Aceite de Lino***

  Proveniente de las semillas de *Linum usimatissimum*, contiene 25% de ácido oleico y 35% de linoleico. Es muy buen astringente.

- ***Aceite de Macadamia***
  Deriva de las semillas de *Macadamia ternifolia*. El contenido mayoritario es de *ácido palmitoleico.* Contribuye a incrementar el índice de dispersión y penetración de los productos de uso tópico. Se emplea principalmente en afecciones pruriginosas, muy secas y expuestas a rayos U.V.

- ***Aceite de Macasar***
  Este aceite, conocido también con el nombre de *aceite de kusum,* se obtiene de las semillas del árbol asiático *Schleichera trijuga* (*Schleichera oleosa*), que crece en la India, Birmania y Java. La fruta es comestible y muy apreciada, pero el aceite contiene una proporción elevada de cianolípidos, que lo hacen tóxico para el centro respiratorio. Incluso aplicaciones como la fabricación de jabón resulta problemática, al liberarse el cianuro en la hidrólisis. La extracción del aceite se lleva a cabo de forma artesanal y a pesar de su toxicidad, se ha utilizado ocasionalmente como aceite comestible y se suele ver en productos de "cosmética naturista".

- ***Aceite de Maracuyá***
  Se obtiene por descarte de los frutos de las especies *Passiflora edulis* y *P. incarnata*, conocidas también como *pasionarias*. Últimamente se está utilizando como materia prima en muchos productos cosméticos. Las semillas que contiene el fruto (parecidas a las de la granada) tienen una buena cantidad de *acido citrico* y cantidades moderadas de *vitamina C*. Es muy rica en *nicotinamida* (una de las vitaminas del grupo B) y ácidos grasos. Es un buen hidratante y nutriente para la piel.


Macadamia ternifolia


Schleichera oleosa


Passiflora edulis

- ***Aceite de Oliva***
  Proveniente de la especie *Olea europaea*, este aceite es rico en ácidos grasos insaturados (72% oleico y 4-12% linoleico). Se emplea como cicatrizante y reparador de úlceras dérmicas y quemaduras.

- ***Aceite de Onagra***
  Derivado de las semillas de *Oenothera biennis*. Contiene 72% de àcido linoleico y 19% de linolénico. Es bastante estable, a diferencia de otros aceites, debido a la presencia de isómeros de tocoferoles. Es componente de geles y emulsiones hidratantes, a la vez que se emplea en procesos descamativos, y en eczemas atópicos en fase crónica.

- ***Aceite de Palta o Aguacate***
  Se obtiene de la pulpa del fruto de *Persea americana (Persea gratissima)*, mediante extracción con disolventes. El aguacate contiene en el mesocarpo entre el 5% y el 30% de aceite, con el ácido oléico como predominante (alrededor del 70% de los ácidos grasos totales) y cantidades menores de ácido linoleico y de ácido palmítico. La posición 2 de los triglicéridos está ocupada en casi todos los casos por ácido oléico, mientras que el linoleico se sitúa preferentemente en la posición 1. Esta grasa tiene un contenido relativamente elevado de lípidos insaponificables, hasta el 2%, especialmente esteroles, alcoholes triterpénicos e hidrocarburos. Presenta también vitamina D y E. Entre sus virtudes destacan el poder hidratante, emoliente, dermoprotector y regenerativo.

Aparece en muchas formulaciones cosméticas y en cremas contra eczemas, dermatitis y lesiones psoriásicas. Tambièn tiene muy buen poder filtrante de rayos UV. Este aceite se formula en geles, emulsiones y cremas al 2-10%.

- ***Aceite de Ricino***

  Proveniente de *Ricinus communis*, en su constitución predomina el *ácido ricinoleico* (80%). Integra algunos coloidones flexibles para curas oclusivas. Resulta útil en pitiriasis del cuero cabelludo. Puede ser irritante debido a la presencia de ricina.

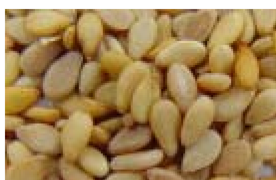
- ***Aceite de Rosa Mosqueta***

  Se obtiene de las semillas de *Rosa aff. rubiginosa*, una especie que crece de manera silvestre en la región patagónica de Argentina y Chile. El aceite es de color amarillo-anaranjado y es muy rico en *ácido linoleico* (39%) y *linolénico* (41%), así como en tocoferoles, carotenos (beta-caroteno y licopeno), ácido transretinoico, etc. Entre sus cualidades destaca el poder regenerativo y cicatrizante sobre la piel (ùlceras dèrmicas y de decùbito), mejorando su aspecto y retrasando los síntomas del envejecimiento prematuro.



- ***Aceite de Sésamo***

  Proveniente de las semillas de *Sesamum indicum*, este aceite de color amarillo claro caracteriza por su alta estabilidad, siendo extraído por prensado de las semillas o por extracción con disolventes. El ácido graso predominante es el linolénico (alrededor del 45%) seguido del oleico (40-45%) y pequeñas cantidades de ácido palmítico (10%) y esteárico.



  De la fracción insaponificable se obtiene *sesamolina*, que luego se trasforma en *sesamol*, el cual es un muy buen antioxidante. Resulta muy apropiado para usar en pieles secas, penetrando rápidamente en la piel, dejándola humectada y tersa, especialmente en las zonas del rostro, donde disminuye la porosidad normalmente incrementada durante la vejez. Aparece en productos como filtro UV-A, en dermatitis de contacto y psoriasis localizadas.

- ***Aceite de Uva***

  Obtenido de las semillas o pepitas de uva *(Vitis vinifera),* su aceite es rico en ácidos grasos insaturados y tocoferoles. Se emplea en productos tópicos dermoprotectores y antioxidantes.

- ***Otros***

  Con menor frecuencia se emplean el aceite de argán *(Argania spinosa)* útil en casos de pieles secas o xerodermias; y el aceite de ximena *(Ximena africana)* formulado en pieles secas y con estrías.

Grasas

A diferencia de los aceites (de consistencia líquida), las grasas presentan una consistencia entre sólida y semisólida, lo que hace que se les conozca con el nombre de "mantecas". Si bien su constitución es muy heterogénea, destacan por contener cantidades importantes de triglicéridos saturados. Otras grasas importantes son las fracciones insaponificables. Las grasas más empleadas en fitodermatología son:

- ***Manteca de Karité***

  Se trata de una grasa de color rosáceo extraída de los frutos (nueces) de dos árboles originarios del África: *Butyrospermum parkii, Vitellaria paradox* y *Vitellaria nilotica*, a través del método de ebullición y triturado. En estado puro y sin mezclar con otros productos, presenta un aspecto sólido (entre mantequilla y cera) y un tanto untuoso. Al aplicarla sobre la piel la recubre de un film invisible que la protege y evita su deshidratación. *V. nilotica* se aprecia más en la industria cosmética porque cuenta con una calidad más alta. Las tres especies demostraron propiedades protectoras contra los rayos UV-A, humectantes, regeneradoras y útiles en casos de irritaciones cutáneas.

En la composición de la manteca de karité se destacan los ácido palmítico (2-6%), ácido esteárico (15-25%), ácido oleico (60-70%), ácido linolénico (5-15%), ácido linoleico (<1%), terpenos, alantoína, tocoferoles y provitamina A entre otros. La manteca de karité se emplea en concentraciones del 5%.



Butyrospermum parkii



Obtención de la "manteca"

- ***Manteca de Illipe***
  Conocida también como "sebo de Borneo", se obtiene de las semillas del árbol *Shorea stenoptera*, que produce un fruto alado que se recoge cuando cae al suelo. Este fruto no es comestible, debido a la presencia de grandes cantidades de saponinas. El principal productor es la India. Esta manteca presenta propiedades protectoras, humectantes y suavizantes. Se utiliza como un ingrediente básico para la elaboración de protectores solares, bronceadores, acondicionadores para el cabello y brillos labiales.

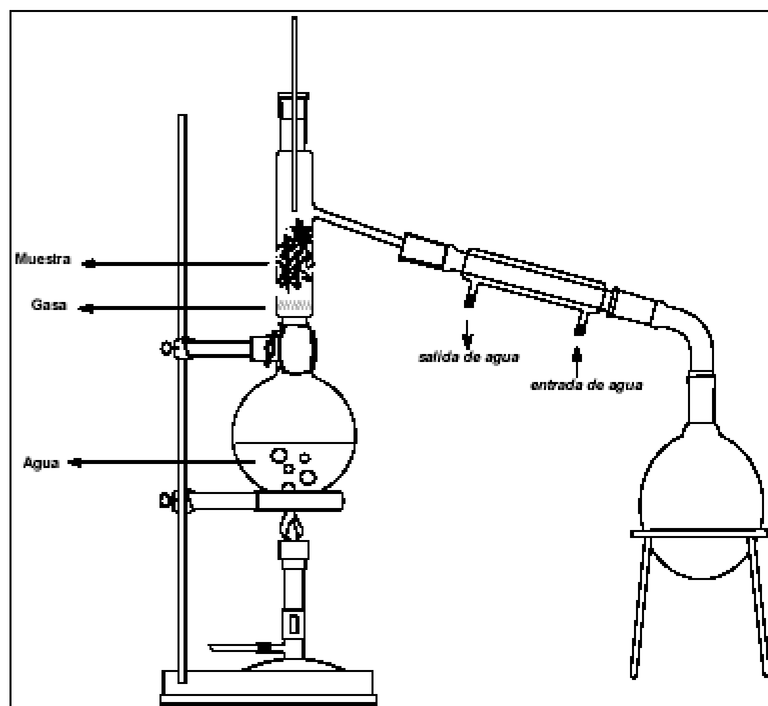
- ***Manteca de Phulwara***
  La manteca de *phulwara* se obtiene de las semillas de *Madhuca butyraceae*, un arbol originario de la India. Tiene un contenido de ácido palmítico muy elevado, del orden del 65%, y se utiliza de manera similar a la manteca de *karité*.

- ***Manteca de Cacao***
  La manteca de cacao se obtiene de las semillas del árbol del cacao, *Theobroma cacao*. Cuando las semillas se tuestan, la pasta resultante llega a contener entre 50% y el 60% de grasa, con un punto de fusión de alrededor de 34 ºC. De esta pasta puede extraerse la grasa por prensado, la cual contiene principalmente ácidos palmítico, esteárico y oleico, en proporciones semejantes (aunque algo menos de ácido palmítico que de los otros, generalmente).

- ***Manteca de Mango***
  Se obtiene de la semilla de mango (*Mangifera indica)*, la cual contiene un 10% de grasa sólida de color amarillo claro, utilizable en la fabricación de jabones, o tras el refinado, como sustituto de la manteca de cacao. Los ácidos grasos principales que contiene son el oleico y el esteárico, con un pequeño perdominio del primero, y solamente pequeñas cantidades de los otros (palmítico y linoleico).

Aceites Esenciales

Se trata de compuestos volátiles presentes en muy baja concentración en las plantas, y que son extraidas principalmente por métodos de destilación. Son la base de la *Aromaterapia*, y se emplean fundamentalmente en la industria de la perfumería, de la cosmética (cremas para masajes y nutrición de la piel) y farmacéutica (cremas dermatológicas bactericidas). Los aceites esenciales pueden añadirse a todo tipo de preparados cosméticos. Los hay en forma de leches corporales, cremas exfoliantes, máscaras faciales, etc. Se los puede hallar combinados con aceites vegetales (formando parte de aceites para piernas cansadas o hidratantes corporales), como preparados espumantes bajo la forma de geles de baño, champúes y también en desodorantes y antitranspirantes.



Método de destilación tradicional

En aplicación tópica deben emplearse siempre diluidos, y entre sus efectos adversos cuentan algunos casos de dermatitis de contacto y fotosensibilidad. En forma pura, pueden ser empleados por vía olfativa, en vaporizaciones o incluidos en baños de aseo caliente. Entre los más importantes destacan:

- Albahaca *(Ocimum basilicum)*: Se obtiene a partir de las hojas y sumidades floridas. Posee *linalol, cineol* y *eugenol* entre otros. Se emplea como tónico para la piel, como relajante muscular y tónico de senos.

- Azahar *(Citrus sinensis)*: Obtenido de la flor del naranjo, presenta entre sus componentes *limoneno, linalol* y *nerol*, entre otros. Se emplea como revitalizante y tonificante de la piel y en cosméticos antiarrugas.

- Benjui *(Styrax benzoe)*: No es un aceite esencial propiamente dicho, sino una resina. Contiene principalmente *ácidos benzoico* y *cinámico.* Es especial para pieles agrietadas y se emplea también como refrescante en casos de prurito.

- Enebro *(Juniperus communis)*: Procede de los gálbulos o bayas. Contiene *alfa y beta-pineno, mirceno, limoneno, sabineno y terpinen-4-ol,* entre otros. Se emplean en casos de acné, micosis y eczemas. Posee poder rubefasciente, tonificante y reafirmante en piel y senos.

- Eucalipto *(Eucalyptus globulus)*: Contiene principalmente *1,8-cineol (eucaliptol) y aromadendreno* entre otros, presentes en las hojas. Presenta propiedades antisépticas y tonificantes, estando indicado para el tratamiento de piel y cabello grasos y en preparados anticelulíticos.

- Lavanda *(Lavandula officinalis)*: Se obtiene de las sumidades floridas. Posee *acetato de linaloil, cineol, linalol y beta-ocimeno*. Destacan sus cualidades antisépticas y antibacterianas, que colaboran en los procesos de cicatrización y en el combate del acné y la protección dérmica.

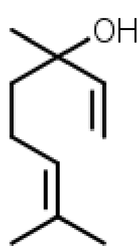
- Limón *(Citrus limonium)* : Se obtiene de la capa externa del pericarpio. Posee mayoritariamente *limoneno* y en menor medida: *beta-pineno, gamma-terpineno, geranial*, entre otros. Los componentes responsables del aroma son los aldehidos monoterpénicos: *geranial, neral* y *citronelal*. Presenta efectos antiséptico y astringente, siendo útil para pieles y cabellos grasos. Asociado al hierro, se emplea para tratar uñas quebradizas.

- Manzanilla *(Matricaria recutita)*: Procede de las inflorescencias. Por su contenido en *azuleno, óxido de bisabolona y bisabolol,* presenta propiedades miorelajantes y antiinflamatorias.

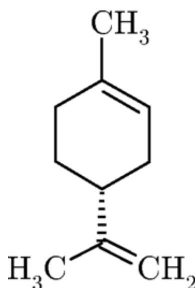
- Melaleuca o árbol del té *(Melaleuca alternifolia):* El componente principal es el *terpineno-4-ol*, obtenido de las hojas, siendo empleado este aceite como antiséptico, antifúngico (excelente frente a casos de candidiasis) y en preparados antiacneicos.

- Melisa *(Melisa officinalis)*: Se obtiene de las hojas o la planta entera. Contiene *linalol, geraniol, nerol, neral, citronelal y geranial,* entre otros. Es útil como antiinflamatorio, antipruriginoso y ha demostrado clínicamente su eficacia en casos de herpes simplex.

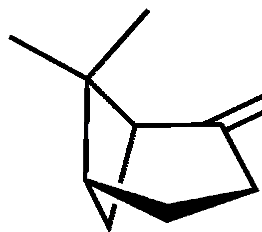
- Menta *(Mentha x piperita)*: Obtenido de las hojas, presenta principalmente *mentol, mentona, mentofurano y ésteres de mentol* entre otros. Se emplea como antiséptico, tónico y refrescante de la piel.



linalol



limoneno



beta-pineno

- Neroli *(Citrus auriantum)*: Se obtiene de los pétalos de las flores. Contiene *geraniol, nerol, linalol* y *terpineol*, entre otros. Aplicado sobre la piel tiene efecto regenerador. Además se recomienda en pieles secas, con arrugas y sensibles.

- Niaulí *(Melaleuca quinquenervia)*: Obtenido de las hojas, presenta entre sus constituyentes más importantes *alfa-terpinol, nerolidol, ledol y 1,8-cineol.* Se emplea en várices, úlceras varicosas y heridas. Es muy eficaz en casos de herpes bucal y genital. En forma de shampú, tiene efecto piojicida.

- Orégano *(Origanum vulgare)*: Se obtiene de las sumidades floridas, siendo rico en *timol y carvacrol* principalmente. Posee propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y analgésicas en forma tópica.

- Pino *(Pinus pinaster)*: Se obtiene de las hojas (acículas). Es rico en *alfa-terpineol, alfa y beta-pineno* y *cariofileno.* Tiene propiedades antitraspirantes y sería útil en eczemas y psoriasis.

- Romero *(Rosmarinus officinalis)*: Uno de los aceites esenciales de mayor uso. Es obtenido a partir de las hojas, destacando entre sus componentes más importantes: *1,8-cineol, a-pineno, alcanfor y terpineol.* Se emplea en casos de celulitis, acné, alopecía y pieles envejecidas o con arrugas. Se recomienda no emplearlo en pacientes hipertensos.

- Salvia *(Salvia officinalis):* Se obtiene de las hojas o la planta entera, conteniendo principalmente *alfa y beta-tuyona, alcanfor y 1,8-cineol.* Posee propiedades antisépticas, cicatrizantes y es muy valorado como desodorante ya que demostró reducir la traspiración.

- Sándalo *(Santalum album)*: Se obtiene del leño, destacando entre los componentes más importantes los alcoholes terpénicos (90-95%) como el *alfa* y *beta-santanol* y el *fusanol*. Se emplea como astringente y antiséptico.

- Tomillo *(Thymus vulgaris):* Uno de los principales antimicrobianos de amplio espectro. Se obtiene de las hojas y flores, y contiene principalmente timol, carvacrol, alfa-terpineol, geraniol y linalol. Es útil en acné, agregado a máscaras de arcilla.

- Verbena *(Lippia citriodora):* Se obtiene a partir de las hojas, conteniendo principalmente *borneol, geraniol, linalol, nerol y alfa-terpineol.* Sobre la piel presenta efectos emoliente y antiinflamatorio. Tendría actividad en psoriasis.

- Vetiver *(Vetiveria zizanoides):* Se obtiene de la raíz. Contiene *khusimol, isovalencenol* y alcoholes sesquiterpénicos *(vetiveroles)*. Se emplea en pieles grasas, acné y cuperosis.

- Ylang Ylang *(Cananga odorata)*: Se obtiene de las flores, destacando entre sus componentes más importantes el *linaol, geraniol, farnesol, cadineno, p-cresol y eugenol*. Se emplea principalmente en perfumería, en productos capilares (seborrea) y como reforzador de uñas.

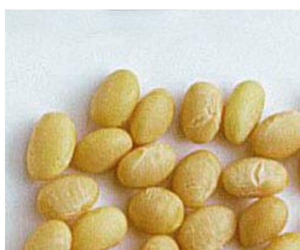
Hidratos de Carbono

En este ìtem destacan principalmente los **mucílagos** de muchas especies, tales como la malva *(Malva sylvestris)*, malvavisco *(Althaea officinalis),* el hibisco *(Hibiscus* sp), llantén *(Plantago sp)*, nopal *(Opuntia ficus-indica)* y componentes del *Aloe vera*. Estos mucílagos contienen cadenas ramificadas de *galactosa, ramnosa, ácido glucurònico, ácido galacturónico,* etc. En aplicación tópica estas sustancias hidrófilas colaboran en regular la temperatura cutánea, son excelentes hidratantes y tienen efecto antiinflamatorio y antiedematoso. Suelen formar una película o film protector sobre el estrato córneo. En la *malva* alcanzan una concentración del 10% o más en las flores, y entre el 8-10% en las hojas. En el *malvavisco* se hallan en las hojas (10%) y en la raíz (5-10%). En el llantén se ubican en la hoja o sumidad (6%) y en el nopal, en los filocladios.

Flavonoides – Polifenoles

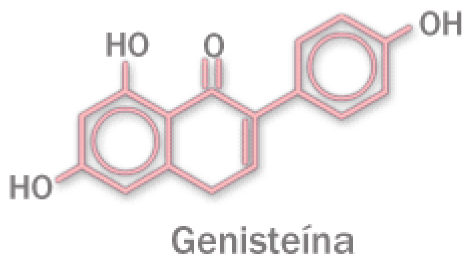
Uno de los grupos fitoquímicos más estudiados en los últimos veinte años. Destacan en este grupo:

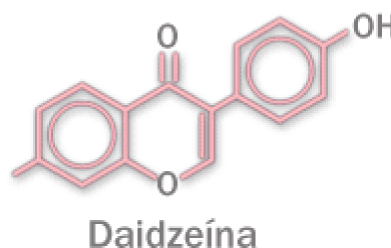
- **Isoflavonas:** Entre los flavonoides más importantes que encontramos en las plantas, existe un grupo que se ha distinguido en los últimos diez años y es el correspondiente a las isoflavonas, cuyo mayor ejemplo lo encontramos en la *soja (Glycine max)*. La ingesta de isoflavonas ha demostrado en mujeres menopáusicas disminuir notablemente las sensaciones de calores y sofocos, además de reducir el riesgo de osteoporosis, de càncer de colon e hiperlipidemia.



La estructura polifenólica que contienen desde el punto de vista químico, les confiere propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo cual es aprovechado por la dermatocosmética en sus formulaciones. Entre las isoflavonas más utilizadas figuran la *dadzeína* y la *genisteína*. Wydyarini y col. demostraron que el *equol* (un metabolito de la *daidzeína)*, presenta sobre piel de ratones depilada una importante actividad fotoprotectora, antiinflamatoria y desensibilizante frente a radiación UV. A ello se suma otro estudio realizado por Friedman y col. que también demuestra actividad protectora del *equol,* esta vez frente a exposición radiante carcinogénica actínica.

Es posible que el *equol* inhiba la actividad inmunodepresora desencadenada por fotoproductos sensibles a UV y presentes en el tejido cutáneo, como es el *ácido cisurocánico*. El *equol* aplicado tópicamente no demostró incrementar la expresión de metalotioneínas, peró sí lo hacen cuando la piel es expuesta a rayos U.V., lo cual hablaría a favor de una sinergia de actividad entre ambas sustancias.





- **Catequinas:** Se trata de un tipo de compuesto polifenòlico presente en el tè *verde (Camelia sinensis),* la *yerba mate (Ilex paraguarienses),* la marcela *(Achyroclyne satureoides)* y muchas otras especies. Caracteriza por su fuerte propiedad antioxidante, lo cual ha hecho que se considere como uno de los ingredientes preferidos en todo tipo de preparado fitocosmético. Por su parte, las *catequinas* del té verde y del tè negro demostraron efectos fotoprotectores en pacientes sometidos a radiación por tratamiento oncológico. Al respecto, un estudio conducido por Pajonk y col. (2006) en el University Hospital de Freiburg en Alemania sobre 60 pacientes con c{ancer de diferente etiología, y que padecían lesiones cutáneas grado II tras tratamiento radiante, demostraron mejorías clínicamente significativas tras aplicarse cremas con extractos de té verde tres veces por día. En su mecanismo de acción se comprobó una disminución en la producción de citoquinas pro-inflamatorias.

- **Taninos:** Considerados también como compuestos polifenólicos, se prefiere separarlos de los flavonoides ya que sus funciones sobre la piel son muy diferentes. Sobresalen sus cualidades astringentes y hemostáticas (útiles en cicatrizaciones de heridas) y también antibacterianas. Trabajan precipitando proteínas generando tensión en la capas celulares epidérmicas, contracción de estructuras coloidales y vasoconstricción. Las plantas ricas en taninos son el hamamelis *(Hamamelis virginica)* con 7-10% en sus hojas; el nogal *(Juglans regia)* con 10% en hojas; el roble (*Quercus robus)* con 3-4% en la corteza; el tepescohuite *(Mimosa tenuiflora)* del cual se utiliza el polvo de la corteza como oleato o extracto glicólico (1:5) siendo muy recomendado en México contra quemduras, úlceras de decúbito, cuperosis y acné cicatrizal.



Ilex paraguariensis



Hamamelis virginiana

Otros principios activos

- **Ácido ursólico:** Se trata de un compuesto triterpénico pentacíclico que está presente en numerosas especies vegetales, generalmente junto a su isómero, el ácido oleanólico. Abunda en la familia Labiadas *(lavanda, orégano, romero, salvia, tomillo,* etc), aunque también se ha aislado de la cera protectora de diferentes frutas, tales como manzanas, peras, arándanos y ciruelas, así como de algas marinas.A nivel cutáneo demostró este ácido y sus derivados, mejorar y reforzar la producción de colágeno, lo que conlleva a una mayor elasticidad de la piel, mejora en el aspecto de las arrugas, y atenuación de manchas. Presentan además efecto antiinflamatorio (vías ciclooxigenasa y lipooxigenasa) y actividad antitumoral (en ratas). Se incluyen en cosméticos para pieles fotoenvejecidas, a una concentración de uso entre 0,05 y 0,20%. También se incluyen en cosmética capilar al estimular la circulación sanguínea.

- **Xanthaleno:** Con este nombre se conoce a una mezcla de la fracción oleosa del aceite de proveniente de *Zanthoxylum alatum,* un arbusto perenne nativo de China, cuyo pericarpio es utilizado como especial en reemplazo de la pimiento. El uso popular conferido en China y Korea es como antiinflamatorio de mucosas y piel. Los tests *In vivo* demostraron excelente tolerablidad. Se está empleando en la actualidad como activo de preparado para el abordaje de pieles que puedan presentar hipersensibilidad o hayan sufrido algún tipo de agresión externa. De ahì que aparezca en cremas postsolares, post-depilación, post-peeling y fórmulas post-afeitado. Se emplea al 20%.

Extractos de plantas útiles como fitoingredientes o fitonutrientes

Caléndula

La caléndula *(Calendula officinalis)* es un planta de alta tradicional en formulaciones cosméticas y dermatológicas. Contiene aceite esencial, flavonoides, saponinas, esteroles libres y alcoholes triterpénicos. Sus dos principales actividades en piel son antiinflamatorias y cicatrizantes. Muy recomendada en grietas del pezón, pieles sensibles e irritadas, escaldaduras, dermatitis del pañal, etc. Su efecto cicatrizante es debido a potenciación de la granulación y epitelización de la piel dañada, estimulando la síntesis de glucoproteínas, nucleoproteínas y colágeno. Se ha señalado también un estímulo de la angiogénesis en el tejido dañado.



Se emplea en formulaciones cosméticas al 1-2% (talco, oleato o pomada) y en formulaciones dermatológicas de uso medicinal (quemaduras, úlceras de decúbito) al 10%. En esta última concentración, se ha registrado un producto en la provincia de Misiones (Argentina) para Atención Primaria de la Salud, dentro del proyecto “Cultivando la Salud” realizado entre el gobierno de Misiones, la ONG italiana COE y la Asociación Argentina de Fitomedicina. Popularmente se puede emplear la infusión en aplicación tópica: 1-2 g/150 ml.

Blackberry

El fruto del blackberry *(Rubus fruticosus)* ha sido ensayado como un excelente producto *antiage,* ya que estudios i.v. de Hermann y cols (2007) evidenciaron disminuir la presencia de metaloproteinasas (MMP-1) tanto en modelos de piel irradiada y no irradiada. Asimismo, demostró disminuir la citoquina IL-1-alfa involucrada en la expresión de la MMP-1, y efecto antioxidante, con una potencia similar al alfa-tocoferol.

Algas marinas

Las algas constituyen un grupo de plantas que superan las 25.000 especies. De acuerdo al color se clasifican en *rojas* (Rodofíceas), *verdes* (Clorofíceas), *azules* (Cianofíceas) y *pardas* (Feofíceas). Como elementos activos importantes contienen: *oligoelementos, sales minerales, vitaminas y aminoácidos*. Uno de los oligoelementos más destacados es el yodo, el cual prevalece en las algas pardas. El Yodo interviene en la regulación de los lípidos de la piel, y se emplea como coadyuvante en casos de celulitis. Destacan en las algas su capacidad para proporcionar iones negativos a la piel, los cuales son atraídos por los iones positivos de las capas más profundas de la piel.

Las actividades más relevantes son *tonificantes, regeneradoras, antiseborreicas, drenantes, camantes y suavizantes.* Entre las algas más utilizadas en dermatología y cosmética figuran:

Ascophyllum nodosum: Alga parda con contenido rico en vitamina C, alginatos y manitol. Los productos que la contienen se recomiendan como hidratantes y antioxidantes. La presencia de cloroglucinol y bromofenol le confieren propiedades antibacterianas.

Asparagopsis armata: Alga roja rica en carragenanos y minerales (yodo, magnesio, silicio). Se emplea en cosméticos hidratantes, regeneradores y en productos calmantes (para pieles sensibles, cosmética infantil, filtors post-solares, espumas de afeitar y cremas depiladoras.

Chondrus crispus: Más conocida como *musgo o liquen de Islandia*, esta alga roja contiene entre sus componentes activos un tipo de polisacárido polianiónico conocido como *ficocoloide*. Estos polisacáridos tienen la virtud de enlazar agua a las proteínas de la piel. Se utiliza en productos hidratantes y protectores

Corallina officinalis: Se trata de una pequeña alga roja que tiene muy buenas virtudes filtrantes de los rayos solares. El extracto es muy rico en oligoelementos, sales minerales y vitaminas. Su acción vasoconstrictora es empleada en casos de cuperosis y en piernas pesadas.

Enteromorpha compressa: Esta alga parda contiene polisacáridos sulfatados que son activantes de la circulación periférica, colaborando en la oxigenación celular y en despolimerización de las acumulaciones celulíticas. Se incluye en productos regeneradores y en cosméticos para las bolsas de los ojos. También es refrescante frente a pieles reactivas.

Fucus vesiculosus: Se trata de un alga parda muy empleada en tratamientos de obesidad. Es rica en *yodo* y *polisacáridos*, dentro de los cuales destaca el *ácido algínico* (en contacto con el agua se rehidrata dando sensación de saciedad tras su ingesta), y el *fucoidán* (con actividad inmunoestimulante y dermoprotectora frente a pieles sensibles).

Hymanthalia elongata: Debido a su forma, esta alga parda es conocida como "espagueti de mar". Es rica en oligoelementos, aminoácidos y polisacáridos. De estos últimos destaca el *dulcitol*, empleado en la industria alimenticia como edulcorante, y en la industria cosmética como osmoregulador en productos hidratantes y solares.

Laminaria digitata: Alga parda muy rica en yodo. Se emplea en cosméticos anticelulíticos, y en piel y cabellos grasos.

Palmaria palmata: Otra alga roja, rica en minerales (calcio, sodio, magnesio, potasio, fósforo, cloro), mucílagos y aminoácidos (la mayoría de los esenciales). Proporciona una actividad hidratante, calmante y vasodilatadora, útil en cuadros de celulitis y piernas cansadas.

Ulva lactuca: Es un alga verde muy rica en magnesio y fósforo, con propiedades antiinflamatorias.

Undunaria pinnatifida: Más conocida con el nombre de *wakame*, esta alga parda de origen japonés representa una importante fuente alimenticia para las poblaciones orientales. La llegada a la costa Atlántica de barcos provenientes del Pacífico con algas wakame adheridas a los cascos, ha hecho que se propage extensamente en nuestras costas, sobretodo en la zona de Puerto Madryn. Esta alga es rica en aminoácidos (ácido glutámico y ácido aspártico principalmente), vitaminas y oligoelementos. Se emplea como crema revitalizante principalmente. Por vía oral se emplea como coadyuvante de tratamientos de obesidad.

Zanahoria

El extracto glicólico de *zanahoria (Daucus carota)* se comporta como un portador oleoso de provitamina A. Se recomienda su uso en tratamientos para la piel seca, desvitalizada, que ha perdido elasticidad, y en bronceadores (al promover la formación de melanina).

Achiote

Del achiote *(Bixa orellana)* se extraen carotenoides a partir de sus semillas, las cuales son ricas en *bixina* y *norbixina*. Presenta cualidades antioxidantes y colorantes. Esto último hace que esté reconocido en los códigos alimentarios de muchos países y en cosmética, se emplea en la formulación de bronceadores (junto a extractos de zanahoria).

Avena

Las virtudes nutritivas de la avena *(Avena sativa)* en alimentación humana, no iban a escapar al ojo de la fitocosmética. La semilla o grano de avena es una fuente importante de nutrientes, entre los que sobresalen sus lípidos: ácidos grasos insaturados (40% de linoleico y 30% de oleico), y en menor proporción ácidos grasos saturados (20% de palmítico, 1% de esteárico, 0,3% de araquidónico y 8,7% de otros).



Como lípidos complejos posee *lecitina, fosfatidilinositol* y *fosfatidiletanolamina*, combinados con cantidades variables de triglicéridos y ácidos grasos, todos ellos lípidos constituyentes de las membranas biológicas de las células epidérmicas, que se ordenan en bicapas. Son importantes para la función barrera de pérdida de agua transepidérmica que ejerce el estrato córneo. También contiene agua (12%), almidón (70%), proteínas, sales minerales (5%), un alcaloide (trigonellina), saponinas triterpénicas, vitaminas (A, B, D, K), avenantramidas, avenantrol (esterol con propiedades estrogénicas) y betaglucanos, entre otros compuestos importantes.

La acción hidratante de la avena se ejerce al normalizar la presión osmótica cutánea según las necesidades de la piel, incorporando humedad si la piel está deshidratada (por esta razón se incorpora a formulaciones como coadyuvante al tratamiento de pieles secas), o eliminando su humedad excedente. Además posee importantes cualidades emolientes y suavizantes; protege la piel al mantener o restablecer el pH normal cutáneo y formar una película con sus fracciones proteicas-oleosas, favoreciendo el desarrollo y la reconstitución del manto hidrolipídico; también posee efecto antiirritante y antipruriginoso, calmando y refrescando la piel sensible y atópica.

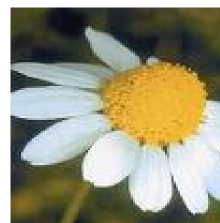
Uno de los usos más populares es como limpiador o detergente cutáneo, lo cual obedece a un mecanismo de detersión natural por adsorción (fija) y adsorción (englobante), que elimina las impurezas sin disminuir la capa grasa. En combinación con el agua de la piel, forman una película protectora que retrasa su evaporación, además de conferir una acción tamponante de los pH cutáneos alcalinos (observables en algunas patologías) transformándolos hacia valores fisiológicos, siempre respetando el equilibrio normal de la piel y la película hidrolipídica.

Algunos preparados de avena elaborados para ser incorporados en formulaciones dermatológicas son el *extracto coloidal*, el *extracto hidroglicólico* o *glicólico* y el *fluido.* Otros preparados incluyen la leche de avena hidrosoluble, los hidrolizados y las diversas harinas de avena. Estas se preparan al 10% de harina de avena pura, conservándose su parte más importante. Se separa la fracción coloidal del grano entero por medio de un proceso de micronización (realizable a temperaturas moderadas para evitar la alteración de los principios activos termolábiles), luego se dispersa en agua tibia o caliente, formando una solución coloidal o baño coloidal. Los extractos coloidales de avena suelen ser enriquecidos con colágeno. Los extractos glicólicos o hidroglicólicos se elaboran a partir de las semillas en la época de recolección más adecuada (verano). Dichos extractos se obtienen con glicoles, siendo normalmente 100% de propilenglicol para los glicólicos y una relación aproximada de 20/80 o 50/50 de agua/propilenglicol para los hidroglicólicos.

El extracto fluido se obtiene por acción de etanol en distintas graduaciones (aproximadamente 30º) sobre la parte de la planta seleccionada, siendo la concentración final de una parte de la masa o volumen del extracto con una parte por masa de la avena original desecada.
La leche de avena hidrosoluble es en realidad un extracto coloidal de la semilla sobre base hidroglicólica. Se solubiliza de forma coloidal en agua y es miscible en todo tipo de emulsiones. A nivel capilar los productos en base a avena son una fuente de lípidos y proteínas importantes para la correcta nutrición del pelo. Los hay en forma champúes para uso frecuente, para cabellos grasos o con caspa, y también para cabellos normales y secos.

Manzanilla

Una de las especies de mayor demanda en la industria de productos naturales, la manzanilla *(Matricaria recutita)* destaca por contener en sus inflorescencias gran cantidad de activos, entre los que sobresalen el aceite esencial (alcoholes sesquiterpénicos como el alfabisabolol) y los compuestos polifenólicos (apigenina y su 7-glucòsido). También es rica en mucílagos (hasta 10%). Estos compuestos poseen propiedades antioxidantes y calmantes, por lo que se emplean en formulaciones para pieles envejecidas, irritadas y desmejoradas.



Ginseng



Raíces de Ginseng

La raíz de ginseng *(Panax ginseng)* se emplea desde tiempos inmemoriables como revitalizante general del organismo. Dicha característica ha sido tenida en cuenta por la industria cosmética para aplicarla, comercialmente, como sinónimo de reforzante, revitalizante o *antiage,* tanto en productos capilares como en cremas y lociones faciales. Sin embargo, poco había sido estudiado científicamente sobre su uso en cosmética y dermatología.
Un reciente estudio efectuado por Lee J. y col (2007) demostró que los extractos de ginseng estimulan la producción de colágeno I y II (de manera dosis dependiente) cuando es expuesto frente a fibroblastos humanos. En su mecanismo de acción, el extracto de ginseng evidenció inducir la fosforilación del factor de trascripción Samd-2, vinculado a la síntesis de pro-colágeno 1. Sometido a las pruebas o tests de irritación cutánea humana, el extracto no produjo ningún efecto adverso.

Bálsamo de Perú

Se trata de la oleorresina obtenida del tronco de *Myroxylon balsamum* y caracteriza por su alto contenido en *ácido benzoico, ácido cinámico* y sus ésteres como la *cinnameína*. También presenta *vainillina* y otros terpenos aromáticos. Posee efecto cicatrizante, antiséptico y bactericida, estando por ello indicado el tratamiento de llagas, heridas, quemaduras, eritemas, sarna, dermatosis y ulceraciones. Se utiliza en forma de pomadas y cremas, asì como excipiente en productos cosméticos, de higiene y como fijador de aromas en perfumería. Puede resultar algo irritante en personas de pieles delicadas o sensibles.

Mimosa

También conocido como "árbol de la piel", la *mimosa (Mimosa tenuiflora)* es muy popular en México dadas sus cualidades protectoras, hidratantes, regenerativas, antioxidantes y cicatrizantes dérmicas. Contiene taninos, flavonoides y oligoelementos. Ha sido muy empleada en forma de crema para atender casos de quemaduras de diferentes grados.

Otros

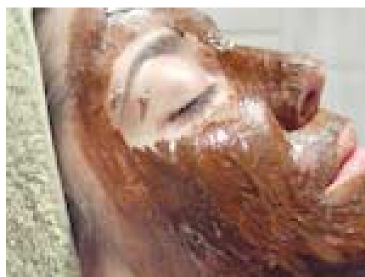
Mencionar todos los extractos que se emplean en cosmética y dermatología sería una tarea muy ardua, dado que se cuentan de a cientos las plantas que contienen propiedades nutritivas, descongestivas y protectoras de la piel y vasos. Entre las más destacadas figuran: *Árnica montana* (para resolución de inflamaciones locales y hematomas), *Centella asiatica* (gran cicatrizante, vasodilatador y coadyuvante de celulitis, tiene actividad inhibidora de la hialuronidasa), *Hedera helix* (también útil en celulitis)*, Ruscus aculeatus y Aesculus hippocastanum* (útiles en várices), breas de pino y enebro (empleadas en psoriasis, seborrea), consuelda *(Symphytum officinale)* muy rica en alantoína, etc.

Componentes de origen mineral

Lodos Medicinales

La utilización de arcillas, barros o lodos son la base de una técnica milenaria conocida como **Fangoterapia**. Se emplean en forma de cataplasma o emplastos, y en sus formas más depuradas, como máscaras faciales y capilares. La **arcilla** tiene la habilidad de absorber el exceso de grasa, polvo y toxinas que dañan la piel. Fija y elimina las sustancias tóxicas que puedan estar en suspensión en cualquier medio líquido. Debido a su poder de evaporización, tiene la propiedad de absorber el calor. Esta facultad se utiliza para aplicarla sobre el cuerpo humano donde atrae hacia sí elementos extraños, impurezas o toxinas.
La arcilla se compone principalmente de silicatos de aluminio mezclados con óxido de hierro, carbonato cálcico y magnesio. El silicato de aluminio favorece la regeneración tisular y por ello se utiliza para mejorar los procesos de cicatrizaciones. La adición de hierbas aumenta los beneficios de la arcilla aún más. Se emplean comúnmente en tratamientos faciales, pero también son parte de jabones y talcos para el cuerpo. Las arcillas cosméticas vienen en diversidad de colores y por eso se usan como colorantes en jabones, cremas, lociones para el cuerpo y sales para el baño.
Para pieles sensibles y pieles entre seca a normal se recomiendan arcillas de Caolin rosado, blanco y amarillo. Para pieles grasosas se recomiendan arcillas de Bentonita, Caolin rojo, Illite verde o arcilla verde, Montmorillonite azul, Montmorillonite rojo y Multani Mitti. Una de las empleadas en fitodermatología es la arcilla verde o francesa. Finalmente para todo tipo de piel se usan las arcillas del Mar Muerto, Rhassoul y arcillas de mar. Muy apreciado es el barro del Mar Muerto, el cual es muy rico en sales minerales (calcio, magnesio) y oligoelementos (zinc, azufre, etc). La alta salinidad del mismo juega un rol importante en los procesos de depuración y penetración. Se han formulado cosméticos para abodar pieles grasas, anticaspa, reafirmantes y revitalizantes cutáneos.
Además, debido a su acción exfoliativa sobre la capa córnea, favorece la absorción de los productos cosméticos que se aplicarán posteriormente. Por todas estas actividades, las arcillas se emplean en casos de acné, como aclarante (degradan parcialmente la melanina y hemoglobina), y antiage. Se aplican como mascarilla sobre la piel, en forma de movimientos circulares. Se coloca el agua con la arcilla y se mezcla hasta formar una pasta uniforme. Se deja la mezcla reposar por unos minutos (15-20). Si la mezcla ha quedado muy espesa se añade agua, y si por el contrario ha quedado un tanto acuosa, se añade arcilla nuevamente. Si la piel queda muy tiesa, aplicar aceite de manzanilla o cualquier otro aceite. Se puede aplicar aceite esencial (1-2 gotas) cuando sea necesario. Para retirar la arcilla se enjuaga luego con agua tibia. La cantidad de mezcla depende de la parte del cuerpo donde se va a usar. Para la cara con una cucharada de arcilla es suficiente.







Referencias

- Akoh C. and Min, D. (Eds.) (2002). Food Lipids. Chemistry. Nutrition. Biotechnology. 2ª Ed. Marcel Dekker, Nueva York. 1005 págs.
- Amstey A, Marks R, Long C, Havabi H, Pearse A, Wynford-Thomas D. (1996). In vivo photoinduction of metallothionein in human skin by ultraviolet irradiation. *J Pathol.* 178: 84-8.

- Casadó F, Mora M. (1996). Eficacia *in vitro* de productos antienvejecimiento. La Grande Motte: Société Française de Cosmétofogie 161-178.
- FAO (2005). Mercado Mundial de Aceites Vegetales. Informe técnico.
- Fox C. (1995). IV Skin care and treatment. *Cosm & Toil* 110 (5): 63-93.
- Friedmann A, Halliday G, Barnetson R, Reeve V, Walker C, Patterson C. (2004). The topical isoflavonoid NV-07 reduces solar simulated UV-induced suppression of Mantoux reactions in humans. *Photochem Photobiol*. 80: 416-21.
- Garrote A. y Bonet R. (2001). Cosméticos nutritivos. *OFFARM* (Octubre): 82-90.
- Kobayashi S, Hirota Y, Suzuki JS, Takehana M, Nishimura H, Tohyama C. (1994). Possible role of methallothionein in the cellular defence mechanism against UVB irradiation in neonatal human skin fibroblasts. *Photochem Photobiol*. 59: 650-6.
- Lawson, H. (1995). The basic chemistry of oils and fats, en Food Oils and Fats: Technology, Utilization and Nutrition. Chapman & Hall. Nueva York, 3-14.
- Najid A, Simon A, Cook J, Chable-Rabinovitch H, Delage C, Chulia A y Riguad M. (1992). Characterization of ursolic acid as a lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitor using macrophages, platelets and differentiated HL60 leukemic cells. *FEBS* 299(3):213-7.
- Nishimura N, Reeve E, Nishimura H, Satoh M, Tohyama C. (2000). Cutaneous metallothionein induction by ultraviolet B irradiation in Interleukin-6 null mice. *J Invest Dermatol*. ;114: 343-8.
- Pons Llorenc (2006). Isoflavonas y metalotioneínas endógenas. *OFFARM* 25 (5): 130-2.
- Widyarini S, Allanson M, Gallagher L, Pedley J, Boyle G, Parsons P. (2006). Isoflavonoid photoprotection in mouse and human skin is dependent on metallothionein. J *Invest Dermatol*. 126:198-204.
- Yamamoto T y Yamazaki N. (1990). Topical preparations containing ursolic acid and/or oleanolic acid for prevention of skin cancer. *Chemical Abstract* ;113:12173.
- Lee J, Jung E, Huh S, Kim J, Park M. (2007). *Panax ginseng* induces human Type I collagen synthesis through activation of Smad signalling. *J. Ethnopharmacol*. 109: 29-34.
- Anónimo. (2007). Zanthalen. Soothings news for a skin. Indena (Italy
- Pajonk F, Riedisser A, Henke M, McBride WH, Fiebich B.(2006). Tea Extracts Effective for Reducing Skin Inflammation Due to Radiation Therapy. *BMC Med.* 4(28):1-12.
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. (2004). Fitoterapia: Vademécum de Prescripción. Masson Ed. 3ª. Ed. España.
- Herrmann M, Grether-Beck S, Meye I.(2007). Blackberry leaf extract: a multifunctional anti-aging active. *International J Cosmetic Science* 29 (5) , 411–411.

Alimentos Funcionales y Nutracéuticos



Prebióticos

Así como un viejo refrán dice *"en boca cerrada no entran moscas"*, en línea con ese pensamiento podemos también decir que *"en intestino saludable no entran toxinas"*. En efecto, en el organismo humano el intestino representa la puerta de entrada de nutrientes indispensables para nuestra vida, pero a la vez, ejerce la función de barrera contra toxinas tanto exógenas como endógenas (residuos bacterianos, antígenos de alimentos, productos de degradación del metabolismo, etc).
Dicha función de barrera se realiza siempre y cuando exista una armonía entre la integridad de la mucosa intestinal, y los microorganismos que residen en ella. Como es lógico suponer, una alimentación desbalanceada puede romper con esa preciosa armonía. Recordemos que la mucosa intestinal está conformada por enterocitos y colonocitos, y entre sus funciones más importantes cuenta la de hacer de barrera y evitar que los microorganismos patógenos o los antígenos pasen a la circulación.
Al destruirse o alterarse la mucosa, queda indefectiblemente una debilidad manifiesta en la función de barrera observable por un aumento de la permeabilidad de la pared intestinal que permite de este modo, el ingreso de toxinas y restos de alimentos no digeridos a la circulación.
En caso que las toxinas lograran pasar esta barrera, el tejido linfoide intestinal puede evitar igualmente su llegada a sangre. Los linfocitos en estos casos secretan inmunoglobulinas (principalmente la Inmunoglubilna A secretoria) que puede llegar a adherirse a las bacterias, virus y otras partículas extrañas para evitar que pasen a la circulación. En ese sentido, las bifidobacterias y demás bacterias benéficas son estimuladoras de la síntesis de IgA. En síntesis, un mucosa intestinal saludable dependerá del tipo de alimento que ingrese y de la microflora intestinal en armonía.

Se estima en casi 100 billones (provenientes de 400 especies) la cantidad de bacterias que conforman la microflora intestinal, siendo el intestino grueso el receptáculo del 95% de todas ellas. El tubo digestivo del neonato se encuentra libre de bacterias. Sin embargo, su flora se irá conformando desde el nacimiento y requerirá en una primera instancia de oxígeno para su subsistencia (gérmenes aeróbicos). Las más destacadas entre las aeróbicas, por número e implicancia biológica, son las del género *Lactobacillus* y *Escherichia coli*.
Con el correr de los meses, van apareciendo otro grupo de bacterias que no requieren de oxígeno para su subsistencia, e irán predominando en este hábitat (en especial en los adultos). Son las bacterias anaeróbicas, entre las cuales destacan los géneros *Clostridium, Eubacterium, Bacterioides y Bifidobacterium.* Se estima que a los dos años de edad el ser humano ha conformado una microflora definitiva (en especial a través de la leche materna), que en la medida que su alimentación sea armónica y saludable, permanecerá estable hasta el fin de sus días.
Muchas de estas bacterias son benéficas y ejercen efectos positivos en la salud, en tanto otras no son tan benéficas, pero pueden vivir en armonía con las primeras. Entre las bacterias benéficas figuran: las bífidobacterias, el género *Lactobacillus*, *Escherichia coli* no patógena), mientras que en el otro bando sobresalen: *E. coli* hemolítica, *Clostridium perfringens*, el género *Campilobacter*, el género *Listeria*).

Bacterias benéficas	Bacterias no benéficas
Bifidobacterium bifidus	**Campilobacter spp**
Lactobacillus acidophyllus	**Clostridium perfringens**
Lactobacillus bulgaricus	**Clostridium difficile**
Lactobacillus casei	**Listeria spp**
E. coli no patógena	**Vellonella spp**
Streptococcus termophyllus	**Staphylococcus spp**
Eubacterium spp	**E. coli hemolítica**

Existe también un grupo de bacterias que combinan efectos saludables con no saludables: *Bacteriodaceae, Peptococcaceae, Streptococcus spp*, etc. La función principal de la flora del colon es la fermentación de los sustratos no digeribles de la dieta y del moco producido por el epitelio intestinal. Como corolario de esta actividad se recupera energía metabólica, sustratos absorbibles y se produce la proliferación de la población de microorganismos.


Lactobacillus casei

El equilibrio armónico de esta microflora no solo compete a un buen estado de salud, sino que también disminuye la aparición o incidencia de cáncer. En ese sentido, muchos alimentos cuentan con sustancias carcinogenéticas derivadas en muchos casos de una mala conservación o cocción de los mismos, como ser el caso de nitritos, aflatoxinas, pigmentos, y pesticidas, los cuales se suelen activar a partir de enzimas elaboradas por las propias bacterias intestinales. Si bien este proceso puede ocurrir *per se*, en una microflora intestinal alterada los riesgos de que ello ocurra son infinitamente mayores.
Una forma de estimular y equilibrar esta flora intestinal lo hallamos en los alimentos conocidos como prebióticos y probióticos.

Se conocen como prebióticos a aquellos alimentos que contienen sustratos que nutren la microflora intestinal beneficiosa para el huésped

En cambio, los ***probióticos*** son aquellos alimentos o suplementos que contienen microorganismos vivos, que se pueden utilizar para modificar o mejorar el equilibrio bacteriano intestinal y favorecer la salud del huésped (se verán en mayor detalle en el próximo capítulo). Otra circunstancia negativa para la armonía de la flora intestinal los constituyen los antibióticos, ya que su uso puede eliminar tanto bacterias benéficas como patógenas, de ahí que se recomiende tras un tratamiento antibiótico, la incorporación de alimentos probióticos como es el caso del yogurt. Incluso algunos antibióticos pueden hacer proliferar a una bacteria súmamente peligrosa, como lo es Clostridium difficile, responsable de los casos de colitis pseudomembranosa

Resulta interesante saber por ejemplo, que *Bacteroides thetaiotaomicron* consume *fucosa* producida por el epitelio del hospedante, pero también, puede controlar la expresión de genes en las células del epitelio intestinal y regular la producción de *fucosa*. De esta forma se evita que la sobreproducción de dicha sustancia, pueda ser utilizada por otras bacterias patógenas u oportunistas. Además, algunas bacterias pueden inhibir el crecimiento de otras, mediante la producción de *bacteriocinas*, que son sustancias naturales con efecto antimicrobiano.

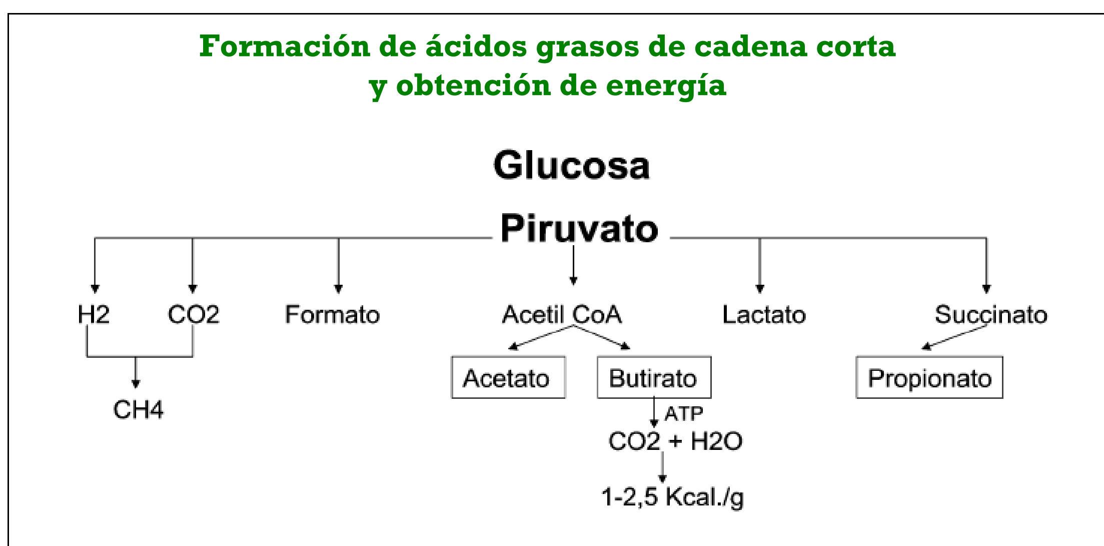
Es responsabilidad de la microflora intestinal, fundamentalmente los lactobacilos y las bifidobacterias, la producción de ácidos grasos de cadena corta y *ácido láctico*, como consecuencia de la fermentación de carbohidratos no digeribles. Estos productos disminuyen el pH en el colon creando un ambiente donde las bacterias protencialmente patógenas no pueden crecer y desarrollarse. En consecuencia, los prebióticos constituyen el sustrato fundamental (el "alimento") de las bacterias probióticas.

Fibra alimentaria

El concepto de fibra alimentaria o fibra dietaria surge en 1976 cuando *Trowel* la describió como *"diferentes compuestos de origen vegetal que presentan como común denominador el estar constituidos por macromoléculas no digeribles, debido a que las enzimas del intestino humano no pueden hidrolizarlas"*. En la actualidad se define de la siguiente manera:

"La fibra dietaria es el citoesqueleto de los vegetales, osmóticamente activa,capaz de ser fermentada por algunas bacterias, pero no desdoblada por las enzimas digestivas, por lo que resulta inabsorbible".

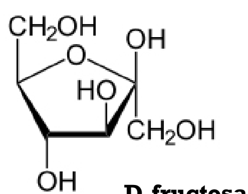
La fibra cumple un rol muy importante entre los alimentos prebióticos, ya que favorece el tránsito y peristaltismo intestinal. Esta fibra, en especial la soluble, suele interactuar con la microflora benéfica, generando un proceso de metabolización o fermentación, que dar lugar a ácidos grasos de cadena corta *(butirato, acetato y propionato),* volátiles y fácilmente absorbibles. Estos ácidos grasos ofician de combustible generador de energía, siendo el *butirato (o ácido butírico)* el preferido de los colonocitos. En tanto, el *propionato y el acetato*, son utilizados mayoritariamente por el hígado (Gimeno Creus, 2004).



Por su parte, los enterocitos prefieren los productos secundarios de este metabolismo como la *glutamina, el glutamato* o el *acetoacetato.*
La producción de los *ácidos acético* y *propiónico* permite que intervengan en la regulación del metabolismo hepático de la glucosa, reduciendo la glucemia posprandial y la respuesta insulínica. Este mecanismo parece favorecer la sensibilidad celular a la insulina y podría prevenir el desarrollo de insulinorresistencia y de diabetes mellitus tipo 2. (Fanaro S & Vigi V., 2008).
A nivel de prevención de cáncer intestinal también resultan importantes. Friedenreich *et al* (1994) concluyeron a través de la revisión de un metaanálisis de varios ensayos clínicos, que el consumo de 27 g de fibra por día reduce en un 50% la incidencia de cáncer colorectal, en comparasión al consumo de menos de 11 g/día de fibra. También tendrían un efecto benéfico en casos de inflamación crónica intestinal, como ser los casos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Looijer-van Langen M. et al, 2009).
En síntesis, los prebióticos son en realidad hidratos de carbono no digeribles que, después de su tránsito por el intestino delgado, llegan al colon prácticamente sin modificación alguna. Entre los componentes hidrocarbonados conocidos de la fibra alimentaria cuentan la *pectina*, la *hemicelulosa* y la *inulina* que cumplen con funciones prebióticas al estimular la producción de ácidos grasos de cadena corta. Como productos prebióticos propiamente dichos se han estudiado experimental y clínicamente los fructanos (fructooligosacáridos), los galactooligosacáridos, la inulina, la lactulosa, pirodextrinas, isomalto-oligosacáridos, staquilosa (se trata de

un oligosacárido de la soja), oligomato 55 (oligosacáridos transgalactosilados). Se estudiarán a continuación los primeros tres citados, ya que revisten la mayor importancia en este capítulo.

Fructoligosacáridos - Oligofructosa (FOS): Se encuentran conformado por azúcares simples de cadena corta (de 3 a 10 unidades de azúcar), de las que por lo menos 2 son fructosa. La importancia de los FOS radica en que los enlaces de sus azúcares resisten la hidrólisis en estómago y tampoco pueden ser hidrolizados por las enzimas del intestino delgado, de manera que no pueden ser absorbidas por éste y pasan al intestino grueso.



D-fructosa

Allí pueden estimular selectivamente el crecimiento de bacterias beneficiosas, como las *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*, que metabolizan los FOS, logrando generar, como ya fuera antedicho, *lactato* y *acetato,* disminuyendo el pH intestinal, dando lugar a una reducción de bacterias patógenas como *Salmonella, E. coli, Listeria* y *Clostridium*.(Flamm G. et al., 2001).

El proceso de fermentación que sufren por acción de la flora colónica determina la producción de ácidos grasos de cadena corta, que al absorberse sólo aportan en promedio 1,5 kcal/g (de aquí su bajo valor calórico). Sin embargo, desde el punto de vista funcional no solo cuenta dicho aporte calórico y producción de energía, sino que mejora la peristalsis intestinal y la absorción de minerales (calcio y magnesio principalmente), lo que eventualmente mejoraría la salud de los huesos y la dentición (Macfarlane G y Cummings J.,1999).

Los FOS han demostrado ser no tóxicos ni carcinogénicos; solo en altas dosis pueden dar flatulencias. En estudios llevados a cabo en voluntarios humanos, el consumo de 15 g/día permite incrementar el número de bifidobacterias en diez veces y reduce el número de *Clostridium* (Hidaka H. et al., 1986). Estudios *in vitro* han demostrado que bifidobacterias estimuladas por el consumo de FOS producen sustancias inhibitorias frente a Salmonella, Listeria, Shigella, Campilobacter y Vibrion (Gibson G. et al., 1994).



Otros beneficios constatados de los FOS están relacionados con un mejoramiento del sistema inmunológico al interactuar beneficiosamente con el GALT, es decir, el tejido linfoide asociado a intestino (Bodera P., 2008). En estudios realizados en pollos, la alimentación rica en FOS demostró incrementar de modo significativo los niveles de anticuerpos IgM e IgG (Janardhana V. et al., 2009).

Un estudio randomizado, controlado con placebo, efectuado a lo largo del primer año de vida en niños sanos (n = 342) de entre 53.7 +/- 32.1 días, que recibieron una fórmula mixta compuesta por galacto y fructooligosacáridos (adicionada a la alimentación normal), determinó una menor tasa de gastroenteritis, a la vez que requirieron menor dosis de antibióticos (en casos que tuvieran que necesitar de ellos) y mejor peso, en comparación a un grupo control (Bruzzese E. et al., 2009).

Los FOS también se vinculan a una menor tasa de colesterol sanguíneo, al permitir una mayor eliminación fecal del mismo. En este sentido, la *oligofructosa* reduce el nivel de triglicéridos en el suero debido a la reducción de los ácidos grasos sintetizados por el hígado, a través de una reducción de la actividad de todas las enzimas hepáticas adipogénicas (Gimeno Creus, 2004)..
Asimismo, existe evidencia que una ingestión elevada de FOS disminuye la actividad de la enzima intestinal *beta-glucuronidasa* la cual puede convertir a los compuestos procarcinogénicos en carcinógenos. Tanto la inulina como los oligofructosanos han demostrado reducir de modo significativo la inducción de cáncer de colon promovida por el agente 1,2-dimetilhidrazina (Hughes R. et al., 2001).
Entre las fuentes de FOS más importantes se encuentran: la *achicoria, ajo, alcachofa, avena, cebolla, centeno, cerveza, espárragos, miel y plátanos*. Otra planta alimenticia muy rica en FOS es el Yacón *(Smallanthus sonchifolius)*, a la cual le dedicaremos un capítulo aparte. El contenido de FOS varía notablemente de un alimento a otro. Por ejemplo es de un 1-4% en el trigo y de un 20% en la achicoria.



achicoria



alcachofa



espárragos

Los *FOS* se obtienen a escala industrial por medio de procesos enzimáticos a partir de la sacarosa, partiendo de un jarabe obtenido de remolachas que presenta una conversión enzimática a través de la enzima *fructosilfuranosidasa* que se extrae del microorganismo *Aspergillus niger*. La tecnología alimentaria emplea a menudo los FOS como texturizantes, ligantes de agua y, sobre todo, como sustitutivos de las grasas y azúcares (juntamente con edulcorantes), lo que sirve para dar consistencia a distintos productos bajos en calorías o productos para diabéticos (Gimeno Creus, 2004).
El consumo diario de FOS que permita percibir sus beneficios es de 2-3 g diarios lo cual suele ser difícil de conseguir con una dieta convencional. De ahí que haya productos enriquecidos con ellos, aunque esto no debe implicar excluir la fibra natural contenida en alimentos o frutas. Un exceso de consumo solo puede generar diarreas, no observándose otros efectos adversos manifiestos.
La capacidad de retención de agua con los FOS es mayor que la del azúcar y similar a la del sorbitol. Los FOS son azúcares no reductores y no se someten a las reacciones de Maillard. Por ello, pueden ser propuestos como alternativa de los azúcares en los alimentos. Proporcionan muy pocas calorías, apenas 2 kcal/g.

Galactoligosacáridos (GOS): Este tipo de fibra es sintetizada a partir de la lactosa, utilizando la actividad de transglicosilación de la enzima beta-galactosidasa

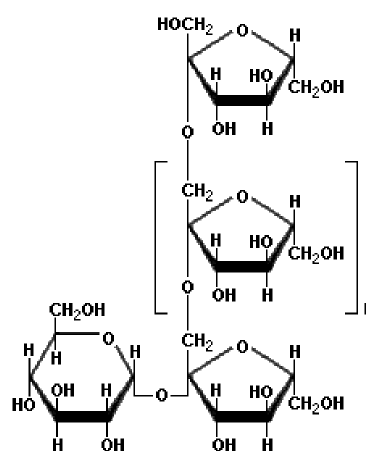
producida por diferentes bacterias (Lu L. et al. 2008). Está presente naturalmente en el humano y en la leche de vaca. El consumo de 2,5 g, 5 g y 10 g diarios de GOS en humanos, demostró incrementar la excreción de bifidobacterias en heces, aunque sin modificar la frecuencia ni el volumen de la materia fecal (Ito M. et al., 1990).

Inulina: La inulina es un hidrato de carbono de reserva de las plantas y muy en particular en la gramíneas y plantas compuestas (ajos, alcahofas, diente de león, puerros, etc.). Se componen de una cadena de unidades de fructosa (2-60) con una unidad de glucosa terminal.

La ingesta de inulina al igual que con la oligofructosa o FOS, incrementa las bifidobacterias beneficiosas a expensas de las dañinas, además de estimular el desarrollo del intestino delgado y reducir el olor de las heces. La inulina además, actúa de forma positiva sobre los niveles de colesterol, pero de forma diferente a los FOS.

Su consumo favorece la absorción de calcio y disminuye los parámetros de colesterol en el suero; mostrando una reducción en el valor de colesterol total y en la fracción c-LDL.(Kelly G. 2008).

La inulina es menos soluble que oligofructosa y tiene una textura cremosa que se siente como grasa en la boca.



Estructura de la Inulina

Estudios en humanos han mostrado que tanto la inulina como los oligofructosanos estimulan la sacarolisis en luz intestinal, favoreciendo el crecimiento de Lactobacilos y Bifidobacterias, lo cual juega un rol importante en casos de inflamación intestinal crónica (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) al reducir la inflamación zonal (Guarner F., 2007).

Su consumo en humanos (10 g/día) durante un período de 16 días demostró incrementar el número de varias bifidobacterias, entre ellas *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium longum*, y en menor medida *B. pseudocatenulatum, B. animalis, B. bifidum* y *B. dentium* (Ramírez Farías C. et al., 2009).

Referencias

- Berruga M, Jaspe A. (1997). Fructooligosacáridos. Algo más que oligosacáridos. *Alim Equip & Tecnol.* 16: 79-82.
- Bodera P. (2008). Influence of prebiotics on the human immune system (GALT). Recent *Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2(2):149-53
- Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, Bruzzese D, Salvini F, Bisceglia M, Lionetti P, Cinquetti M, Iacono G, Amarri S, Guarino A. (2009). A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr.* 28(2):156-61.
- De las Cagigas Rey A. y Blanco Anesto J. (2002). Prebióticos y Probióticos. Una relación beneficiosa. *Rev Cubana Aliment Nutr* 16 (1): 63-8.

- Fanaro S, Vigi V. (2008). Which role for prebiotics at weaning? *J Clin Gastroenterol.* 42 Suppl 3 Pt 2:S209-13.
- Flamm G, Glinsmann W, Kritchevsky D, Prosky L, Roberfroid M. (2001). Inulin and oligofructose as dietary fiber: a review of the evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 41(5):353-62.
- Friedenreich C, Brant R, Riboli E. (1994). Influence of methodologic factors in a pooled analysis of 13 case-control studies of colorectal cancer and dietary fiber. *Epidemiology*; 5: 66-79.
- Gibson G., Wang X (1994). Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol* 77:412-420.
- Gimeno Creus E. (2004) Alimentos prebióticos y probióticos. *OFFARM*. 23(5):90-95.
- Guarner F. (2007). Prebiotics in inflammatory bowel diseases. *Br J Nutr*. 98 Suppl 1:S85-9
- Guarner F. y Malagelada J. (2003). La flora bacteriana del tracto digestivo. *Gastroenterol Hepatol* 26(Supl 1):1-5.
- Guarner F, Malagelada J. (2003). Gut flora in health and disease [en prensa]. *Lancet.*
- Hidaka H, Eida T, Takizawa T, et al. (1986). Effects of fructooligosaccharides on intestinal flora and human health. *Bifidobacteria and Microflora* 5:37-50.
- Hughes R, Rowland I. (2001). Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon. *Carcinogenesis* 22: 43-47.
- Ito M, Deguchi Y, Miyamori A, et al. (1990). Effects of administration of galactooligosaccharides on the human faecal microflora, stool weight and abdominal sensation. *Microb Ecol Health Dis* 3:285-292.
- Janardhana V, Broadway M, Bruce M, Lowenthal J, Geier M, Hughes R, Bean A. (2009). Prebiotics Modulate Immune Responses in the Gut-Associated Lymphoid Tissue of Chickens. *J Nutr.* May 27. [Epub ahead of print].
- Kelly G. (2008). Inulin-type prebiotics--a review: part 1. *Altern Med Rev.* 13(4):315-29.
- Looijer-van Langen M, Dieleman L. (2009). Prebiotics in chronic intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 15(3):454-62.
- Lu L, Li Z, Xiao M. (2008). Recent progress on galacto-oligosaccharides synthesis by microbial beta-galactosidase--a review. *Wei Sheng Wu Xue Bao.* 48(7): 980-5.
- Macfarlane G and Cummings J. (1999). Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *West J Med.* 171(3):187-191.
- Mateos J (2002). Bacterias y salud. Jornadas de Alimentos Funcionales (23-24 de mayo). Centre Innovació. Fundació Bosch i Gimpera. Universidad de Barcelona.
- Molina Montes M. y África Paz M. (2007). La fibra dietética procesada como alimento funcional. *OFFARM* 26 (1): 70-7.
- Molis C, Flourie F, Ouarne F, Gailing M, Lartigue S, Guibert A, et al. (1997). Digestion, excretion and energy value of fructo-oligosaccharides in healthy humans. *An J Clin Nutr.* 24: 9.
- Ramírez-Farías C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. (2009). Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii. Br J Nutr.* 101(4):541-50.
- Roberfroid M, Bornet F. Bouley C, Cumming J. (1995). Colonic microflora: Nutritiion and health. *Nutr Rev* 53: 127-30.
- Trowell H, Southgate D, Wolevwe T. (1976). Dietary fiber redefined. *Lancet* 1:1967-8.
- Velazquéz O. Lederrer H, Rombean J. (1996). Butyrate and the colonocyte. Implications for neoplasia. *Dig Dis Sci* 41: 727-39.

Extracto de sabal

3/34/1
Materias primas
y activos cosméticos
Recibido en enero de 2007

Serenoa repens (Fam. *Arecaceae*), también denominado *Sabal serrulata* y *Serenoa serrulata* (denominación INCI: Serenoa repens) es un arbusto de unos 3 m de altura, originario del sudeste de Estados Unidos. Tiene hojas dispuestas en forma de abanico, rígidas, de color verde brillante y de hasta 1,5 m de longitud.

Componentes

El extracto se obtiene del fruto maduro, una drupa de color pardo-negruzco. El extracto lipídico de sabal contiene:

- Ácidos grasos saturados (ácidos láurico, mirístico, palmítico y cáprico, principalmente).
- Ácidos grasos insaturados (ácidos oleico y linoleico).
- Alcoholes grasos.
- Esteroles (campesterol, estigmasterol, β-sitosterol).

Acciones

El extracto de sabal tiene un efecto inhibidor de la actividad de la enzima 5-α-reductasa. Esta enzima cataliza la hidroxilación de testosterona en 5-α-dihidrotestosterona (DHT). Este metabolito posee una importante actividad androgénica, ya que regula el metabolismo de las glándulas sebáceas[1] y del folículo piloso.

Cuando hay un alto grado de DHT o de receptores de DHT en las membranas celulares, se producen los procesos siguientes:

- En las glándulas sebáceas, aumenta la mitosis celular y la lipogenia, es decir, se produce una hipertrofia de la glándula sebácea y la aparición de seborrea.
- En el folículo capilar, aumenta la mitosis celular, pero no la proteosíntesis. Esto supone que los ciclos capilares son más cortos y más rápidos, por lo que el cabello cae antes, cuando todavía es fino. La alopecia va progresando porque se produce una miniaturización de los folículos capilares, que finalmente dejan de fabricar cabello.

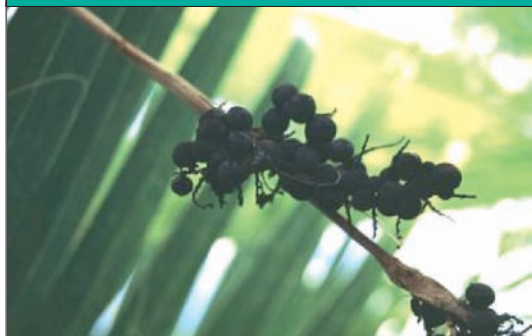
Fig. 1. Arbusto de *Serenoa repens.*



El extracto de sabal, al inhibir la enzima que conduce a la formación de DHT, frena los 2 procesos expuestos anteriomente. En consecuencia, el extracto de sabal se emplea en la formulación de:

Fig. 2. Hojas de *Serenoa repens.*




Fig. 3. Frutos de *Serenoa repens.*

- Cosméticos para pieles grasas y acneicas.
- Champús y lociones de tratamiento de la seborrea.
- Preparados para la caída del cabello.

Estudios de eficacia

El efecto inhibidor de la actividad de la 5-α-reductasa que posee el extracto de sabal se ha demostrado en estudios in vitro sobre fibroblastos humanos[2]. Los estudios in vivo han confirmado la eficacia del extracto de sabal en el tratamiento de la alopecia[3,4].

Concentración de uso

El extracto de sabal se incorpora al 0,1-0,5% en la fase lipídica de leches y cremas, cuando la temperatura es inferior a 50 °C. ■

Bibliografía

1. Randall A. Role of 5-alpha-reductase in health and disease. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1994;8:405-31.
2. Sultan C, Terraza A, Devillier C, et al. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of Serenoa repens B in human foreskin fibroblasts. J Steroid Biochem. 1984;20:515-9.
3. Morganti P, Fabrizi G, James B, Bruno C. Effect of gelatin-cystine and Serenoa repens extract on free radicals level and hair growth. J Appl Cosmetol. 1998;16:57-64.
4. Prager N, Bickett K, French N, Marcovici G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-·-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2002;8:143-52.

M. TERESA ALCALDE y ALFONSO DEL POZO

UNIDAD DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

Alimentos Funcionales y Nutracéuticos



Grasas Alimentarias

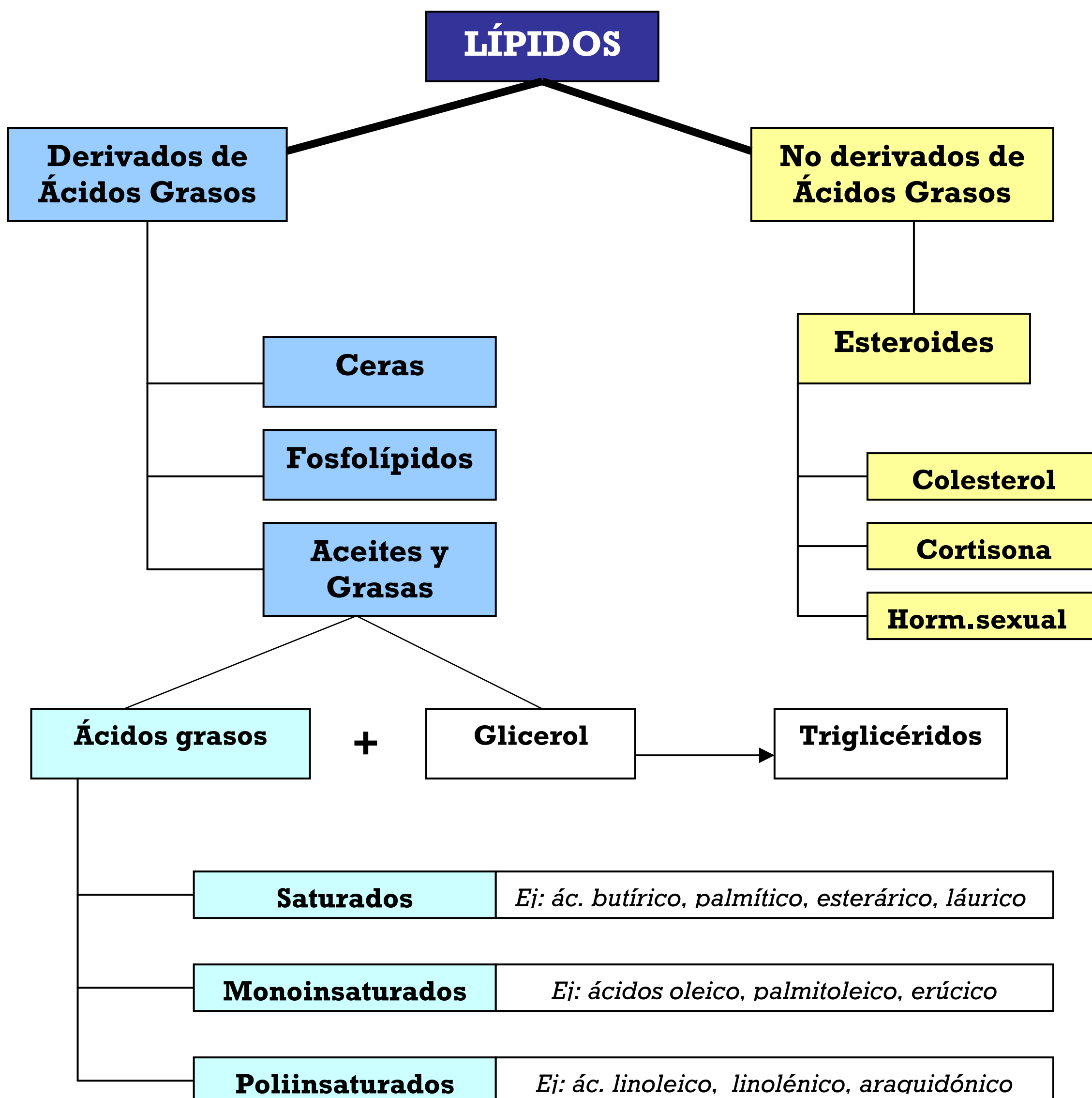
En la actualidad, los consumidores se ven atraídos cada vez más por los alimentos cuyas texturas y sabores derivan de las grasas. Aunque existen diferencias según las regiones, las estaciones y los hábitos alimentarios, normalmente los consumidores aumentan la proporción de grasas de su alimentación a medida que aumentan sus ingresos. En este sentido, las grasas se comportan como indicador económico de un país.

Por ejemplo, en los países desarrollados, la disponibilidad diaria de grasas por persona es de alrededor de 130 gramos, mientras que en los países en desarrollo no excede los 50 gramos. En Africa (excluyendo Egipto, Libia y Sudáfrica), la disponibilidad de grasas y aceites es baja, mientras que en América del Norte el nivel disponible de grasas es elevado.

Las grasas alimentarias incluyen todos los lípidos de los tejidos vegetales y animales que se ingieren como alimentos. Los lípidos son compuestos orgánicos ya que contienen en su estructura carbono, hidrògeno y una pequeña porción de oxígeno. Caracterizan por ser insolubles en agua, pero solubles en disolventes orgánicos como el alcohol o el cloroformo. Desde un punto de vista químico, pertenecen a una clase de sustancias conocidas como ésteres, los cuales resultan de la reacción de un ácido con un alcohol.

Las grasas (sólidas) o aceites (líquidos) más frecuentes son una mezcla de triglicéridos con cantidades menores de otros lípidos. Además de la grasa visible que contienen los alimentos, las grasas y los aceites se encuentran en grandes cantidades en muchos productos de panadería, preparados para lactantes, y en productos lácteos y algunos dulces.

La mayoría de los lípidos son derivados de ácidos grasos, entre los cuales cuentan los *aceites*, las *grasas*, las *ceras* y los *fosfolípidos*. Pero también, los lípidos pueden no derivar de ácidos grasos, sino de estructuras esteroidales, como ser los casos del *colesterol*, *cortisona* y *hormonas sexuales.*



Respecto a las **ceras,** se puede decir que están conformadas por la unión de un ácido graso con un alcohol, que no es glicerol, no revistiendo importancia en la ciencia de la nutrición. Por el contrario, el caso de los **fosfolípidos** sí reviste importancia, ya que son sustancias encargadas del trasporte de lípidos en torrente circulatorio. Entre ellos destaca la *lecitina*, la cual se encuentra en algunos alimentos (por ej. huevos), no siendo esencial en la dieta ya que puede ser formada por el propio organismo.

Las grasas y los aceites tienen un marcado peso propio en la nutrición humana, ya que no solo aportan uno de los principales caudales energéticos, sino también intervienen en la cocción de los alimentos, en productos para untar, como condimento de ensaladas y como ingredientes de muchos alimentos elaborados

Aceites de cocina

Los aceites suelen ser utilizados en la cocina para frituras, siendo un elemento transmisor de calor, y a la vez, aportan sabor y textura a los alimentos. Para cumplir con estos objetivos requieren poseer cierta estabilidad frente a las temperaturas extremas a las que se los someten. La mayor parte de los aceites vegetales son líquidos a 20°C, salvo los casos del aceite de palma y el de coco que requieren temperaturas más altas para derretirse. Los aceites vegetales se extraen principalmente de semillas, almendras y nueces, ya sea por presión mecánica o por medio de disolventes.



En la fritura, el aceite debe mantenerse a una temperatura máxima de 180 °C. Si se fríen los alimentos a una temperatura demasiado baja, éstos atrapan más grasa. El agua aportada por los alimentos que se fríen en el aceite, aumenta la disociación de los ácidos grasos que se produce durante el calentamiento. La hidrólisis genera un aceite de baja calidad con un punto de humo más bajo, un color más oscuro y un sabor alterado.

Durante el calentamiento, los aceites también polimerizan, generando un aceite viscoso que se absorbe fácilmente por los alimentos y que genera un producto grasiento.

Cuanto más saturados (sólidos) sean los aceites, más estables son frente a la disociación oxidativa e hidrolítica, y menos fácil es que polimericen. Los aceites ricos en ácido linolénico, como el de soja y el de canola, son particularmente susceptibles de sufrir estos cambios indeseables.

Refinamiento de los aceites: La mayor parte de los aceites vegetales contienen impurezas, entre las que destacan la humedad, los ácidos grasos libres, las materias colorantes, resinas, gomas, etc, todo lo cual afecta el sabor, olor y transparencia de los mismos, debiéndose remover durante el acto de refinación. La excepción a la regla lo constituye el aceite de oliva virgen, el cual debe obtenerse de primera prensión en frío, consumiéndose así sin refinar a efectos de conservar precisamente componentes importantes para la salud humana, que se eliminarían durante el refinado.

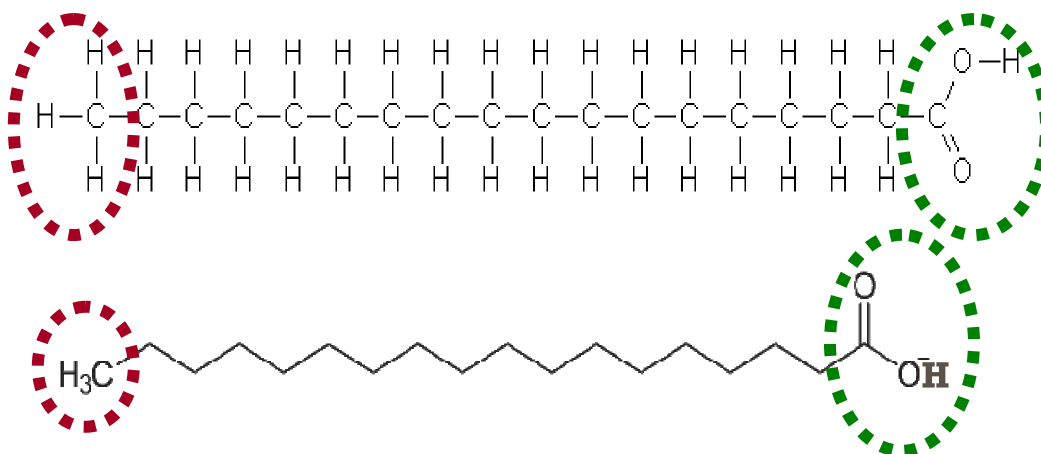
Hidrogenación de los aceites: La hidrogenación es el proceso por el cual un aceite se convierte en una grasa, adquiriendo un estado de mayor solidez. En el proceso se añade un átomo de hidrógeno al doble enlace de los ácidos grasos insaturados que aparecen combinados con el glicerol. La hidrogenación de los aceites pretende dar más "cuerpo", blanquear y dar más estabilidad al aceite. De esta forma, los ácidos grasos insaturados se convierten en saturados, y pierden su configuración natural *cis* para pasar a la configuración *trans*.

Este proceso, les hace perder gran parte de sus cualidades, y por el contrario, el exceso de consumo de estas formas *trans* están vinculadas a un gran número de enfermedades (cardiovasculares, cáncer, etc). Ampliaremos esto más adelante.

Los Ácidos Grasos

Se trata de ácidos orgánicos y que químicamente se les conoce como *ácidos carboxílicos* debido a que contienen en su estructura el grupo carboxilo: **–COOH.** Estos ácidos presentan una cadena de átomos de carbono (en número par, entre 4 y 30). Cada carbono tiene cuatro electrones, de los cuales dos los emplea para unirse a otros carbonos (el anterior y el posterior) siendo considerados "enlaces simples". Los otros dos electrones los emplea para enlazar o unirse a átomos de hidrógeno. La "cabeza" de la cadena de carbonos presenta un grupo metilo **(CH_3),** lo cual siginifica que el carbono inicial está unido a tres hidrógenos (ver punteado rojo en la figura inferior).Finalmente, el último carbono está siempre configurado como grupo carboxilo (ver punteado verde en la figura inferior).
Los ácidos grasos más comunes contienen 16 ó 18 carbonos. Para que se pueda tener en cuenta las disimilitudes entre ellos, un ácido graso de la leche puede tener 4 átomos de carbono, en cambio, uno de pescado puede llegar a los 30. El exceso de proteínas y glúcidos ingeridos se convierten con facilidad en ácidos grasos que se almacenan en forma de triglicéridos.

Representación estructural del ácido esteárico (C=18)



Entre sus funciones cuentan:

- Energéticas: Son fácilmente oxidables para formar energía (ATP).
- Estructurales: Conforman membranas celulares.
- Funcionales: Algunos de ellos son precursores para la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, todas sustancias de alto valor biológico y funcional en el organismo humano.

Contra lo que *a priori* se puede presuponer, conviene aclarar que:

- El **enlace simple** es mucho más fuerte y estable.
- El **enlace doble** es mucho más débil y reactivo.

Si el carbono se unió mediante enlaces simples a otros carbonos o hidrógenos, estamos en presencia de un carbono saturado. Por ej: **—C—**

Si en vez de captar dos átomos de carbono capta solo uno, ahí emplea un enlace doble dando así un carbono insaturado. Por ej: **C = C**

La parte proximal o grupo metilo se la refiere como zona apolar o hidrófoba (significa que repele el agua). Sin embargo, es soluble en grasas. La parte terminal o grupo carboxilo, tiene afinidad por el agua, por lo que es zona polar o hidrófila (esta parte es insoluble en grasas).

Los ácidos grasos de cadena corta (por ej, *ácido butírico* presente en la manteca) al tener la región hidrófoba más corta, son más solubles en agua que aquellos que cuentan con cadenas más largas. Por eso, se disuelve a solo 8°C, mientras que las grasas animales (compuestas por ej. con ácido esteárico) lo hacen a 70°C.



Si se colocan ácidos grasos en agua o en otro disolvente polar, forman una capa superficial debido a su baja densidad; formarán una película con sus colas (la parte no polar) orientadas hacia arriba, fuera del agua, de manera que no quedan en contacto con la misma y la cabeza polar dentro del agua.

NORMA A RECORDAR

Una grasa es tanto más nociva para la salud cuanto más sólida sea (o mayor punto de fusión tenga)

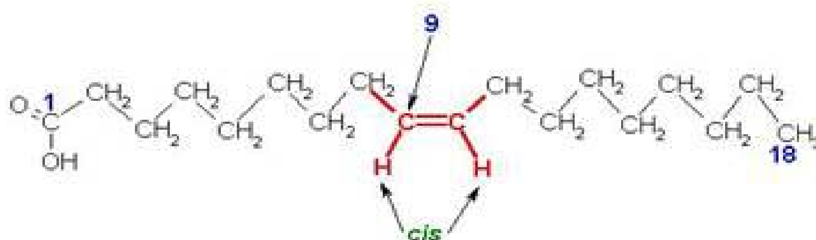
Todas las grasas naturales contienen ácidos grasos tanto saturados como insaturados, y con frecuencia forman parte de los triglicéridos. Cuanto mayor sea la proporción de ácidos grasos insaturados, más baja será la temperatura de fusión de la grasa. Por consiguiente, las grasas con contenido alto de ácidos insaturados (por ej. aceites de oliva, girasol) son líquidos a temperatura ambiente (son aceites propiamente dichos), mientras que aquellas ricas en ácidos grasos saturados terminan siendo sólidos a temperatura ambiente (por ej. manteca).

Los ácidos grasos se pueden clasificar en:

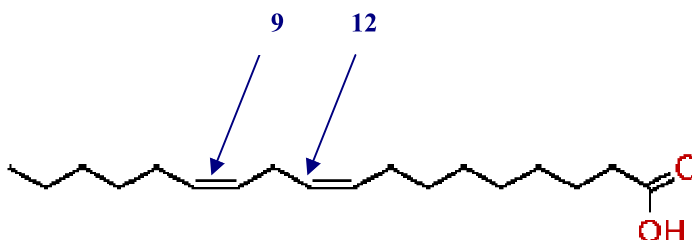
a) **Acidos grasos saturados:** Los átomos de carbono se mantienen juntos por medio de enlaces simples. Los enlaces o cadenas de carbonos se agrupan repetidamente: --CH_2—CH_2--. Estas cadenas NO ADMITEN añadiduras en su estructura (de ahí que son fuertes y estables). Como ejemplo tenemos el *ácido esteárico*. Su temperatura de fusión es ALTA. Suelen ser sólidos a temperatura ambiente, excepto los de cadena corta que son volátiles.

Como ejemplo se mencionó al *ácido esteárico*. Este ácido es de cadena larga y cuenta con 18 carbonos, conociéndosele también con el nombre de *ácido octadecanoico* y en la nomenclatura se describe C18:0 (o sea, 18 carbonos enlazados y 0 enlaces dobles). Los hay en este grupo de cadena corta como el *butírico* (conocido como *ácido butanoico)* siendo la nomenclatura C4:0. El *ácido palmítico* (ó *ácido hexadecanoico)* se describe C16:0, mientras que el ácido mirístico (ó ácido tetradecanoico) se describe C14:0.
Entre las fuentes ricas en ácidos grasos saturados aparecen los productos lácteos, la manteca, las carnes rojas y vísceras, margarinas, aceites de palma y coco, etc.

b) **<u>Ácidos monoinsaturados:</u>** En este caso hay un doble enlace en la cadena de carbono. Estos dobles enlaces permiten añadiduras a la estructura. Su temperatura de fusión es <u>BAJA</u>. Suelen ser líquidos a temperatura ambiente. Como ejemplo tenemos al *ácido palmitoleico* (C16:1), al *ácido oleico* (C18:1) y al *ácido erúcico* (C22:1).
En todos estos casos, se menciona el número total de carbonos (16, 18 y 22) y un solo número de enlaces (representado por el número 1). Si se quiere saber en cual carbono se encuentra el doble enlace, podremos tomar como ejemplo al *ácido oleico* (ver figura), el cual se describe C18:1 (9), donde indica al carbono 9 como sitio del doble enlace.



c) **Ácidos polinsaturados:** Como en el caso anterior, presentan dobles enlaces, pero en más de un carbono. Estos dobles enlaces permiten añadiduras a la estructura. Su temperatura de fusión es <u>BAJA</u> y suelen ser líquidos a temperatura ambiente. Destacan en este grupo los *ácidos linoleico* C18:2(9,12), *linolénico* C18:3(9,12,15) y *araquidónico* C20:4(5,8,11,14). En paréntesis figuran los sitios del doble enlace. A continuación, véase el *ácido linoleico* con sus configuraciones *cis* (existe una variedad de ácido linoleico denominado "conjugado", que se verá en otro capítulo por separado).

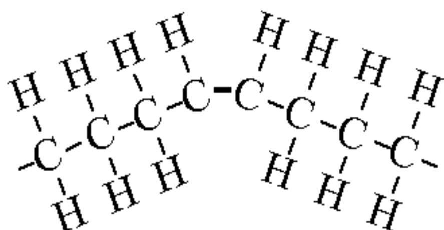


Una característica importante en algunos de estos ácidos grasos polinsaturados, es la de revestir el carácter de ESENCIAL, lo que significa que el organismo NO PUEDE sintetizarlos, debiendo recurrir para ello indefectiblemente a fuentes externas. Estos ácidos grasos esenciales (AGE) se encuentran dentro del último grupo que hemos visto, los poliinsaturados, y en posición *cis.* En muchos casos son precursores de prostaglandinas, requiriendo el varón mayor cantidad de ellos respecto a la mujer.

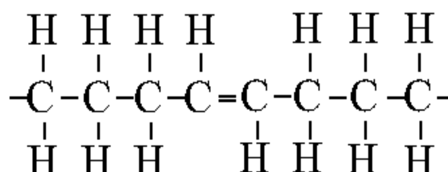
Un 60% de las grasas constitutivas del cerebro son en base a AGE, siendo la infancia, la senectud y el embarazo las tres situaciones de mayor demanda de estos ácidos grasos.

Volviendo al tema de la configuración *cis* y *trans* vale la pena hacer algunas diferenciaciones entre ambos. Podemos decir que tanto uno como el otro son isómeros ópticos, que representan el uno la imagen del otro.

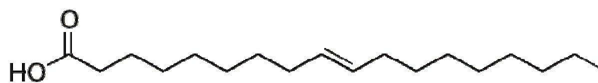
- Los *CIS* son más flexibles y por ello, más activos
- Los *TRANS* son rígidos y se comportan como grasas saturadas.
- Los *TRANS* compiten con los *CIS* y producen su deficiencia.
- Los *TRANS* tienen más estabilidad.
- Los *TRANS* pueden desestructurar átomos de H de los *CIS* y cambiar la curvatura de la cadena.



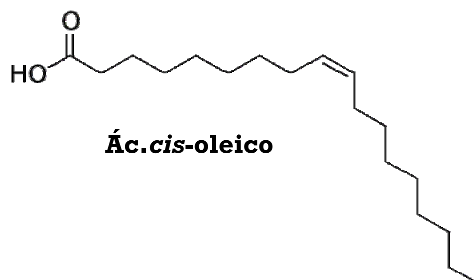
Configuración cis (curvada)



Configuración trans (rígida)



Ác. *trans*-oleico



Ác.*cis*-oleico

Como se desprende de la figura anterior, en los *CIS* los dos átomos de hidrógeno del doble enlace están en el mismo lado de la molécula, lo que le confiere un "codo" en el punto donde está el doble enlace. La mayoría de los ácidos grasos naturales poseen configuración *cis*.

En cambio en los *TRANS*, los dos átomos de hidrógeno están uno a cada lado del doble enlace, lo que hace que la molécula sea rectilínea. Estos ácidos grasos *TRANS* se encuentraN principalmente en alimentos industrializados que han sido sometidos a hidrogenación con el fin de solidificarlos (como la margarina).

El motivo principal para fabricar estas grasas fue el bajo costo, sin considerar los efectos en la salud del hombre.El consumo promedio de ácidos grasos hidrogenados en los Estados Unidos es de 2 a 3% de la ingesta calórica y su uso principal es en la elaboración de comidas rápidas.



Según el Dietary Guidelines Advisory, el consumo de grasas *trans* máximo diario debe ser del 1%.

Los *TRANS* participan en el desarrollo de un perfil lipídico aterogénico, expresado por elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hiperlipoproteinemia, aumentando la probabilidad de desarrollo de procesos aterogénicos y en consecuencia el infarto del miocardio (Almarza J. et al., 2007).
Adicionalmente los *TRANS* antagonizan el metabolismo de los eicosanoides contribuyendo a un estado protrombótico, que coadyuva a aumentar el riesgo de infarto miocárdico. Veamos algunos ejemplos de alimentos con ácidos grasos *TRANS*.

Porcentaje de Ácidos Grasos Trans

Papas fritas....................38,7 %
Dulces, pasteles............ 38,6 %
Margarinas................... 36,0 %
Aceites vegetales........... 13,7 %

Los Ácidos Grasos Omega

Se trata de ácidos grasos poliinsaturados que revisten hoy día el carácter de alimentos funcionales. Como el hombre es incapaz de sintetizarlos, reciben el nombre de esenciales, dependiendo de precursores en la alimentación Sus requerimientos diarios ascienden a unos 10 g/día y es rara su deficiencia en los humanos. ¿Porqué el nombre de Omega?. Veamos:

- Los átomos de carbono de los ácidos grasos se numeran empezando por el carbono carboxílico o terminal (–COOH), que recibe el número 1 o la letra α; el carbono 2 es el que queda inmediatamente tras el 1 y se le otorga la letra β.
- Independientemente del número de carbonos del ácido graso, el último carbono es el del extremo metilo o proximal (CH3–), al que se le asigna la letra ω (omega).
- La posición que ocupan los dobles enlaces, se indica con respecto al último carbono de la cadena (el extremo metilo: CH3–), o sea, el carbono ω. De ahí derivan las denominaciones de ω-3, ω-6.
- De esta forma, un AG ω-3 será el que tenga su primer doble enlace entre los carbonos 3 y 4, y un AG ω-6 tendrá el primer doble enlace entre los carbonos 6 y 7, siempre a contar desde el extremo CH3–.
- Finalmente, los ácidos grasos que cuentan con enlaces dobles de este tipo y se consideran a la vez esenciales, serían por ejemplo, el **ácido linoleico (serie ω-6)** y **el ácido linolénico (serie ω-3).**

Omega-3

Los más importantes en nuestra dieta son el *ácido eicosapentaenoico* (EPA) y el *ácido docosahexaenoico* (DHA). Tanto el EPA como el DHA son de difícil síntesis endógena y poseen importantes funciones en el organismo:

• ***EPA***. Es un ácido graso básico para la regulación de la funcionalidad cerebral interviniendo en el riego sanguíneo neuronal, en el desarrollo óptimo del cerebro y la vista, y en la síntesis de las prostaglandinas. Puede convertirse fácilmente en DHA si es necesario.

• ***DHA***. Es un ácido graso estructural al formar parte de las membranas celulares y es también importante para el desarrollo visual en la gestación y la niñez

Los AG omega-3 se encuentran en las semillas de *lino, chía* (habrá una monografía especial para ella), *calabaza*, en las *nueces* y en los pescados de agua fría como la sardina, el arenque, el salmón y el atún. La mejor relación entre EPA y DHA es 4:1.

Ácido α-linolénico........................ 18:3 (9,12,15) ESENCIAL
Ácido estearidónico.................................. 18:4 (6,9,12,15)
Ácido eicosatrienoico................................. 20:3 (11,14,17)
Ácido eicosatetraenoico............................ 20:4 (8,11,14,17)
Ácido eicosapentaenoico (EPA)................ 20:5 (5,8,11,14,17)
Ácido docosapentaenoico...................... 22:5 (7,10,13,16,19)
Ácido docosahexaenoico (DHA)........... 22:6 (4,7,10,13,16,19)
Ácido tetracosapentaenoico....................24:5 (9,12,15,18,21)
Ácido tetracosahexaenoico.................. 24:6 (6,9,12,15,18,21)

Otras actividades de los Omega-3 se relacionan con inhibición de la agregación plaquetaria (efecto antitrombótico), disminución de lípidos en sangre, estimulación del metabolismo neuronal (coadyuvante en enfermedades mentales) y efecto diurético leve.



Lino



Chía



Calabazas

La relación <u>Omega 6 y 3 debe ser = 5 :1</u> (hasta 10 :1). La dosis para un adulto normal es de 1 – 1,5 g/día. En el tercer trimestre de embarazo y la lactancia se recomiendan 2-2,5 g/día. Gestante de 6 meses: 1,5 – 2 g/día.

Gramos de aceite omega cada 100 g. de pescado

Caballa.................2.5
Salmón.................1.8
Arenque................1.6
Atún......................1.5
Trucha..................1.0
Bacalao.................0.3
Lenguado...............0.2
Merluza................0.2



Así como en el capítulo de los polifenoles vimos la "paradoja francesa", que hablaba de la protección cardiovascular que proporcionaba el consumo de vino a pesar de una dieta rica en grasas, aquí podemos hablar de la "paradoja de los esquimales", quienes a pesar de consumir carnes grasas (por ej. de foca) presentan buena protección cardiovascular debido al consumo de pescados "azules".

Omega-6

En esta serie hay que prestar especial atención al *ácido linoleico* y al *gammalinolénico* (GLA). El *ácido linoleico* se encuentra en altas cantidades en los aceites de girasol, soja y maíz. El GLA, al igual que el EPA y el DHA, es de difícil síntesis por el organismo. En cambio el ácido araquidónico, NO SE CONSIDERA ESENCIAL dado que el organismo lo puede sintetizar a partir del *ácido linoleico*.
El GLA suele formar parte de las estructuras de las membranas celulares, y es un importante precursor de prostaglandinas. Suele hallarse en el acveite de onagra o prímula *(Oenothera biennis),* borraja *(Borago officinalis)* y en el grosellero negro *(Ribes nigrum).*



Onagra



Borraja



Grosellero negro

La cantidad de GLA respecto a otros AG tiene que ser menor, ya que las dietas occidentales tienden proporcionar altos niveles de ácidos grasos omega-6, de forma que para poder compensar su excesivo consumo es conveniente incrementar la ingesta de AG omega-3. No obstante, no siempre es posible incorporar al GLA a través de la dieta, por lo que es aconsejable un suplemento dietético.

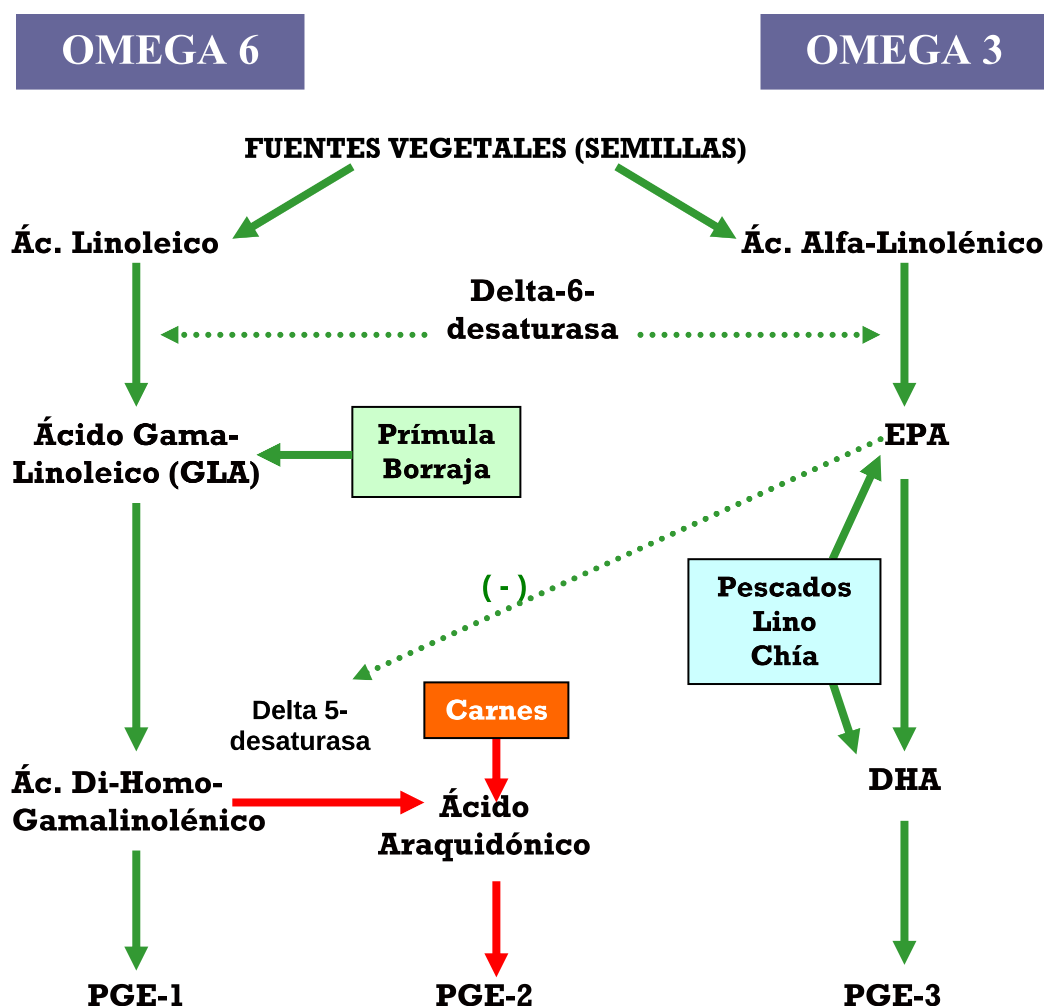
Ácido linoleico ....18:2 (9,12) ESENCIAL
Ácido γ-linolénico..18:3 (6,9,12)*
Ácido eicosadienoico.....................................20:2 (11,14)
Ácido gamma-linolénico............................. 20:3 (8,11,14)
Ácido araquidónico.................................. 20:4 (5,8,11,14)
Ácido docosadienoico.................................... 22:2 (13,16)
Ácido adrénico.. 22:4 (7,10,13,16)
Ácido docosapentaenoico.........................22:5 (4,7,10,13,16)
Ácido caléndico...18:3 (8,10,12)

* El ácido gama-linolénico, para muchos, también sería esencial.

Si en la alimentación hay deficiencia de *ácido linoleico*, el ácido graso insaturado más abundante en los tejidos, el *oleico,* es desaturado y elongado para dar *ácido eicosatrienoico* (Omega-9), del que normalmente sólo se encuentran trazas. Su presencia en sangre en altos niveles indica déficit de Omega-6.

Para evitar la acumulación de *ácido eicosatrienoico*, la cantidad de *ácido linoleico* que se requiere en la alimentación es de aproximadamente el 1 por ciento del aporte energético. Esto es aplicable a todas las especies animales. Aportes comprendidos entre el 4 y el 10 por ciento de la energía son los consumidos normalmente por distintos grupos de población, y estos parecen ser los niveles compatibles con el estado de salud óptimo.
La deficiencia de *ácido linoleico* puede surgir como condición secundaria de otras alteraciones, como desnutrición proteico-energética o absorción deficiente de las grasas, o como consecuencia de una nutrición parenteral total con aportes insuficientes de ácido linoleico. La ausencia de grasas en la dieta, trae aparejado lesiones en piel, las cuales se corrigen precisamente con el aporte de ácido linoleico.

Rutas Biosintéticas de Formación de Prostaglandinas a partir de fuentes alimenticias Omega y enzimas involucradas



Actividades de los Omega

Una forma de comprender la importancia que tienen estos ácidos grasos Omega en la salud humana, es la visualización del diagrama precedente, observando el comportamiento de las enzimas intervinientes, y las distintas fuentes alimenticias, ya sean semillas vegetales, pescados de mar o carnes rojas. En una primer lectura, podemos interpretar la gran importancia que reviste la enzima delta-6-desaturasa, ya que es la encargada de trasformar las fuentes de los ácidos grasos esenciales (ácido linoleico y alfa-linolénico) en intermediarios que desencadenarán la producción de prostaglandinas.
Indudablemente existen condiciones que disminuyen la producción de la referida enzima, con lo cual merma la producción de dichas prostaglandinas y sus beneficios para la salud, entre los que se encuentran propiedades antiinflamatorias, vasodilatadoras, hipolipemiantes y antiagregantes, entre otras. Las principales condiciones que inhiben la actividad enzimática son:

- Edad (a mayor edad menor producción)
- Infecciones virales
- Estrés
- Consumo de ácidos grasos *trans*
- Alcohol
- Diabetes
- Tabaquismo
- Eczema atópico
- Cáncer

Algunos inconvenientes de los ácidos grasos esenciales radican en que al ser poliinsaturados son muy inestables ante la luz y el calor, por lo que en su exposición sufren procesos oxidativos generando peróxidos y polímeros tóxicos, en especial cuando se emplean para la cocción. Ello hace que no se empleen demasiado en el arte culinario, y que cuando se administren por vía interna estén acompañados de vitamina E o C principalmente (Hallivell B., 1994).
La pertenencia de los ácidos grasos polinsaturados (AGPI) a las membranas celulares es de crucial importancia para la realización de muchos procesos biológicos. Dentro de los lípidos de membrana se encuentran los AGPI Omega-6 y Omega-3 (ácido linoleico y algo de ácido alfa-linolénico, ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico [EPA] y el ácido docosahexaenoico [DHA]). La función de éstos ácidos grasos, es aportar mayor flexibilidad a las membranas celulares, permitiendo el movimiento de proteínas en su superficie y dentro de la bicapa lipídica.
En las membranas celulares, la oxidación de los AGPI de cadena larga (20-carbonos) tales como el *ácido araquidónico* (perteneciente a los Omega-6), el *EPA* y el *dihomo-gamma-linolénico*, originan prostaglandinas (también conocidas como "eicosanoides"), tromboxanos y leucotrienos. Estos compuestos se comportan como hormonas locales, o sea, se sintetizan, actúan y se degradan *in situ*, lo que les confirió también el nombre de "autacoides". Sus funciones en muchos casos suelen ser antagónicas.

Los **tromboxanos** ejercen efectos vasoconstrictores en el endotelio al estimular la contracción del músculo liso vascular. Estos mismos eicosanoides también estimulan la agregación plaquetaria favoreciendo la coagulación sanguínea y por consiguiente la formación de trombos por lo cual se los considera agentes trombóticos.
Las **prostaglandinas** (también conocidas como **prostaciclinas)**, a diferencia de los tromboxanos, tienen efectos antagónicos, es decir, ejercen efectos vasodilatadores e inhiben la agregación plaquetaria siendo por ello considerados agentes antitrombóticos. Los **leucotrienos**, por su parte, dependiendo del ácido graso que los origine, ejercen una variedad de acciones pro-inflamatorias o antiinflamatorias, proagregantes o antiagregantes, vasoconstrictoras o vasodilatadoras.
La transformación de los ácidos grasos Omega-3 y Omega-6 en diferentes eicosanoides es realizada por dos tipo de enzimas: las ciclooxigenasas (actúan en las plaquetas y en el endotelio), y las lipooxigenasas (sitas en los leucocitos). Ambas enzimas pueden actuar tanto sobre el *ácido araquidónico* como sobre el *eicosapentaenoico*. Por lo tanto estos ácidos grasos participarán en forma competitiva en la regulación de la homeostasis vascular.

Formación de Eicosanoides

MEMBRANAS CELULARES		
		Tromboxano A2
Acido Araquidónico (Omega-6) ►	Ciclooxigenasa ►	Prostaciclina I2
	Lipooxigenasa ►	Leucotrieno B4
		Tromboxano A3
Eicosapentaenoico (Omega-3) ►	Ciclooxigenasa ►	Prostaciclina I3
	Lipooxigenasa ►	Leucotrieno B5

La ciclooxigenasa presente en las plaquetas forma tromboxano A2 con una potente acción vasoconstrictora y proagregante a partir del ácido araquidónico. La misma enzima actuando sobre el EPA forma tromboxano A3 de muy poca actividad biológica (no sería agregante plaquetario).Los productos obtenidos a partir de la acción de la ciclooxigenasa endotelial sobre el *ácido araquidónico* como sobre el EPA, tienen en cambio, efectos vasodilatadores y antiagregantes. La lipooxigenasa de los leucocitos transforma el ácido araquidónico en leucotrieno B4 el cual posee efectos proinflamatorios, quimiotácticos y proagregantes. En cambio transforma el EPA en leucotrieno B5 que tiene acciones antagónicas al leucotrieno B4.
De lo expuesto, resulta comprensible que un aumento en la concentración de EPA en los tejidos como producto de la ingesta de Omega-3, pueda ejercer un efecto protector en la homeostasis vascular. Esta protección se traduciría en la prevención de la formación de trombos y en un estímulo para la vasodilatación y las respuestas antiinflamatorias, procesos que en su conjunto confieren un menor riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.
Entre los aportes de los ácidos grasos esenciales a la salud humana se contabilizan una serie de patologías que se han visto beneficiadas con su empleo: *artritis reumatoidea, eczema atópico, Sindrome de Sjögren, Sindrome desatencional e hiperquinesia, endometriosis, esquizofrenia, alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, cáncer, esclerosis en placas, sindrome premenstrual, hiperlipidemias, neuropatía diabética, patologías renales, hepáticas y cardiovasculares en general* (Alonso J. 2007).

Actividad antiinflamatoria

Visualizando el diagrama de las rutas biosintéticas de formación de prostaglandinas, se puede deducir de qué forma se realiza la actividad antiinflamatoria de los ácidos grasos Omega y su vinculación con la síntesis de prostaglandinas. Para ello es importante contar con una buena provisión de EPA y GLA, los cuales intervendrán en dicha síntesis, como ser el caso de las PGE-1 y PGE-3. De no existir un adecuado balance entre ácido grasos Omega-3 y 6, aumentará la producción de las PGE-2 que son preponderantemente proinflamatorias y protrombóticas, dando inicio así a problemas osteoarticulares y cardiovasculares.



En dicho diagrama vemos también que el consumo de pescados de mar frío, semillas de chía y lino (Omega-3) proporcionan PGE-3 mientras que los aceites de *borraja*, *prímula* y *grosellero negro* (Omega-6) proporcionan PGE-1.

Por su parte, los Omega-3, indirectamente contribuyen a generar mayor cantidad de PGE-1 al inhibir el EPA a la enzima *delta-5-desaturasa*, encargada de transformar el *ácido dihomo-gamalinolénico* en *ácido araquidónico*, y de esa manera elevar las PGE-2 proinflamatorias.

Diversos estudios demostraron que algunas procesos inflamatorios crónicos, como la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, asma, artritis reumatoide, u osteoartritis, pueden ser tratadas con ácidos grasos omega-3 para reducir los síntomas.

Recordemos que la PGE_1 más allá de sus beneficios en la *vasodilatación arterial, como antiagregante, antitrombótica e hipocolesterolemiante,* también participa en los mecanismos antiinflamatorios, como inhibidor de la fosfolipasa A2, enzima necesaria para la movilización del *ácido araquidónico* a partir de los depósitos de fosfolípidos de las membranas. De esa manera se evita la síntesis de PGE-2 (Li W., 1991). Otros mecanismos antiinflamatorios involucrados con la actividad de los AG Omega se vincula a la inhibición de mediadores inflamatorios tales como citoquinas, interleukinas y el TNF(Heller A. et al., 1998).

Estudios preliminares dan cuenta de los beneficios de las *semillas de lino* en pacientes con artritis reumatoidea, en cuanto a la reducción del dolor y síntomas asociados (30% aproximadamente).



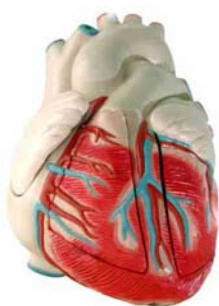
En efecto, las semillas de lino demostraron reducir dos citoquinas involucradas en el proceso de esta enfermedad: *IL-1β (interleuquina 1-beta)* y el *TNF-α (Factor de Necrosis Tumoral-alfa).* La reducción de ambas citoquinas fue del 74% y 80% respectivamente (Caughey G. et al., 1996).

Recordemos que la artritis reumatoidea es una enfermedad multisistémica que afecta particularmente el tejido conectivo de las articulaciones a través de un proceso autoinmune, perjudicando a casi el 3% de la población.

A nivel serológico hallamos, entre otros parámetros, un déficit de PGE1, de la enzima *δ-6-reductasa* y de linfocitos T. En estudios doble ciego *versus* placebo se pudo constatar al cabo de 24 semanas de tratamiento, una mejoría en los síntomas dolorosos articulares y una reducción en las necesidades de toma de antiinflamatorios en los grupos tratados con 1,4 g diarios de ácido *γ-linolénico,* aunque no se detectaron cambios serológicos en los parámetros habituales de control de la evolución de esta enfermedad (Li W., 1991; Leventhal L. et al., 1993).
Es importante tener en cuenta que algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas como la *indometacina* o la aspirina entre otras, inhiben la conversión del ácido *dihomo-γ-linolénico* en PGE1. Asimismo los corticoides bloquean el paso de *ácido linoleico* a *ácido γ-linolénico.* Los beneficios con el aporte de este ácido se observan, en promedio, entre las 6 y 12 semanas de haber comenzado con el tratamiento (Olin B., 1993).

Protección Cardiovascular

El hecho que los esquimales tuvieran un bajo impacto de enfermedades cardiovasculares a pesar de ingerir dietas ricas en grasas, indujo a investigar los componentes de los aceites de pescados de mar frío y sus probables beneficios. En efecto son varias las investigaciones que han dado testimonio de ello (Dyerberg J. et al., 1975).



Uno de los estudios más conocidos en relación con los ácidos grasos omega-3 y el riesgo de enfermedad cardiovascular fue el GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto di Miocardio), en el que 11.324 personas que habían tenido un infarto tomaron 1 g de ácidos grasos omega-3 o control durante 24 meses. Este estudio mostró que en las personas que tomaron el suplemento con ácidos grasos omega-3 tuvieron un 21% de reducción en la mortalidad total, un 30% en la mortalidad de causa cardiovascular y un 44% en el riesgo de muerte súbita (GISSI, 1999).
Al respecto, un metaanálisis que envolvió 11 estudios clínicos abarcando un total de 39.044 pacientes que padecieron distintos tipos de afecciones cardiovasculares (infarto de miocardio reciente, hipercolesterolemia, etc), reveló que el consumo de 1.8-3.0 g/día de productos en base a EPA/DHA a lo largo de 1-3 años de tratamiento, reduce el riesgo de muertes por eventos cardiovasculares, especialmente en el grupo que contaba con pacientes en riesgo moderado (Marik P. & Varon J, 2009).
Otro metaanálisis que envolvió esta vez 11 estudios clínicos, abarcando un total de 32.779 pacientes, también demostró una reducción de las muertes esperadas por enfermedades cardiovasculares, aunque no se pudo demostrar efectos preventivos significativos sobre los pacientes que acusaban arritmias cardíacas de importancia (León H. et al., 2008). Un alto contenido de Omega-3 se asocia a una disminución en la respuesta adrenérgica, inducida por isquemia en los miocitos. Este efecto sobre la función adrenérgica cardíaca puede ayudar a explicar su actividad antiarrítmica y citoprotectora.

Hay evidencia también de que podrían reducir la respuesta alfa-adrenérgica (vinculada a la hipertensión arterial y arritmias). También, la disminución en las necesidades de oxígeno por parte de las células del músculo cardíaco, sustentan la miocardioprotección atribuida a los AGPI (Leaf A. et al., 2003).
Respecto a la hipertensión arterial, la administración de AGPI Omega-3 en altas dosis (3-9 g/día) produce un significativo descenso de la presión arterial sistólica y diastólica en hipertensos moderados (Geleijnse J. et al., 2002). En este sentido, un metaanálisis sobre 36 estudios randomizados evidenció que los ácidos grasos Omega-3 pueden generar una reducción de 2,1 y 1,6 mmHg en la presión sistólica y diastólica respectivamente (Kris-Etherton P. et al, 2002).
En síntesis, la reducción de la hipertensión arterial por vasodilatación, junto con la menor incidencia de coagulación sanguínea y el descenso de los valores de VLDL, LDL-colesterol (ver a continuación), sumado al aumento de HDL-colesterol, hacen que el consumo de omega-3 y omega-6 reduzcan la formación de la placa de ateroma y protejan contra el infarto. Al respecto, la Asociación Americana del Corazón recomienda el consumo de 1 g/día de Omega-3 en sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y de 500 mg para sujetos en prevención primaria.

Actividad Hipolipemiante

Los aceites Omega-3 reducen los niveles séricos de triglicéridos durante el ayuno, principalmente a través de la inhibición de su síntesis en el hígado y de la síntesis de apolipotroteína B (componente de las lipoproteínas LDL y VLDL). Esto reduce la producción de VLDL, que llevan la mayor parte de triglicéridos en sangre durante el estado de ayuno (Kris-Etherton P. et al., 2000).
La ingesta de omega-3 genera un efecto reductor de los valores de LDL y colesterol total, y un efecto elevador de los valores de HDL, pero con mucha variabilidad interpersonal (Aires D. et al., 2005). El consumo dietético de AGPI Omega-3 demostró reducir los niveles post prandiales de triglicéridos en sujetos normales y en hiperlipidémicos de manera consistente, con dosis de 1 a 5 g/día (Nielsen D. et al., 2001). Su uso como preventivo del riesgo cardiovascular está ampliamente documentado (Marckmann P. et al., 1999; Hu F. et al., 2002).
Estudios realizados en pacientes con hiperlipidemia de diferentes orígenes, demostró que la administración de semillas de *lino* en la ración alimenticia diaria a lo largo de tres meses, disminuye el riesgo de aterogénesis y la agregación plaquetaria vía *trombina*, de manera significativa (Bierenbaum M. et al., 1993). Asimismo, la administración de 30 g/día de semillas de *lino* a pacientes con nefritis lúpica demostró reducir la viscosidad sanguínea y los niveles de LDL colesterol de manera significativa, en tanto los niveles de HDL no mostraron variaciones (Clark W. et al., 1995).
En otro estudio se pudo comprobar que las semillas de *lino* y *girasol* (38 g en cada caso) administradas a lo largo de seis semanas, fueron efectivas en la reducción del colesterol total (6.9% y 5.5% respectivamente) en un estudio doble ciego realizado en 38 mujeres post-menopáusicas con hipercolesterolemia de diferente origen. En el caso de las semillas de *lino*, la reducción del LDL-colesterol fue mucho más marcada que en el grupo que recibió *girasol*.

En ninguno de los dos grupos se observaron cambios en los niveles de HDL-colesterol y triglicéridos (Arjmandi B. et al., 1998). Asimismo, la inclusión de derivados de la *soja* y semillas de *lino* como enriquecedores de alimentos demostró producir moderados descensos en los niveles de lípidos sanguíneos en mujeres postmenopáusicas con moderada hipercolesterolemia, luego de 4 semanas de tratamiento (Ridges L. et al., 2001).
Otro estudio clínico, randomizado a doble ciego, también efectuado en mujeres postmenopáusicas a quienes se les suministró 40 g/día de semillas de *lino* a lo largo de 3 meses de tratamiento, determinó un descenso de los parámetros lipídicos, pero sin afectar los biomarcadores indicadores de formación o reabsorción óseo (Lucas E. et al., 2002).
Las semillas de *lino* administradas a 18 voluntarios sanos dentro de una dieta rica en fibras y ácidos grasos poliinsaturados, produjo luego de 4 semanas de tratamiento, un incremento en la concentración de enterolactonas en sangre (al doble respecto a cifras basales), como así también un incremento significativo de los ácidos *alfa-linolénico, eicosapentanoico* y *docosapentanoico* (Tarpila S. et al., 2002).
Una experiencia realizada en ratas a las cuales se les suministró una dieta rica en sucrosa durante tres meses a efectos de elevarles la glucemia y generar hiperlipidemia e insulino resistencia, demostró que en los dos meses siguientes dichos parámetros mejoran si se suministra semillas de chía (aún junto a la sucrosa) respecto a otras ratas que continuaron consumiendo sucrosa solamente (Chicco A. et. al, 2009).
Por su parte, el *aceite de onagra* administrado en ratas con obesidad de origen genético disminuyó la ganancia de peso durante la dieta diaria respecto a otro grupo control (Cunnane S. et al., 1986). También dicho aceite incorporado en la dieta de ratas alimentadas con dieta hipergrasa, demostró efectos inhibitorios sobre el incremento de colesterol total sérico como así también en VLDL y LDL-colesterol. Esto mismo pudo comprobarse en humanos con insuficiencia coronaria e hiperlipidemia (Horrobin D., 1990; Fukushima M et al., 1997).

Sindrome Premenstrual

Este síndrome está caracterizado por la aparición entre los dos y catorce días previos al período menstrual, de trastornos de índole físico y psíquico. Entre los primeros figuran *senos dolorosos, gastritis, jaqueca, dorsalgia, acné, eczemas, apetito mayor, piernas cansadas, edema en tobillos, aumento circunstancial de peso, dolencias gástricas,* etc. Entre los síntomas psíquicos destacan *cuadros depresivos pasajeros, irritabilidad* y *trastornos en la memoria o concentración* (Alonso J, 2007).
El examen serológico de estas pacientes arroja por lo general una baja concentración de *ácido γ-linolénico* en contraste con altos niveles de ácido linoleico. Esta baja concentración del primero conduce a un exceso en la formación de *prolactina* la cual genera a nivel mamario una serie de molestias típicas de este sindrome. El aporte de *ácidoγ-linolénico* en estos casos arroja un 61% de mejorías sintomatológicas (la mayoría relacionada con la congestión mamaria y los edemas), un 24% de alivio parcial y un 15% de resultados nulos, en promedio, según diferentes estudios randomizados a doble ciego (Brush M., 1982; Horrobin D., 1983).

Esclerosis Múltiple

Esta enfermedad presenta una etiología no muy bien definida en la cual existiría un compromiso de origen vascular a nivel neurológico (excesiva permeabilidad que ocasiona una extravasación sanguínea), conjuntamente con una importante desmielinización neuronal, autoanticuerpos que deterioran el sistema inmunológico y una alteración del metabolismo lipídico. Estos pacientes a nivel serológico presentan una disminución en la tasa de *ácido linoleico* y *ácido araquidónico* plasmáticos, los cuales se exacerban durante los brotes de la enfermedad (Alonso J, 2007).
Algunos estudios realizados en centros hospitalarios europeos revelaron que el agregado de *aceite de onagra* en el tratamiento de esta enfermedad producía un aumento en los niveles de linfocitos T-supresores, reforzamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, trasformación de los eritrocitos defectuosos en normales (detectado a través del test de la motilidad electroforética) e inhibición de la agregación plaquetaria. Asimismo se lograba retrasar la aparición de rebrotes de la enfermedad (Field J., 1980; Barber H., 1988).

Afecciones de Piel

Los ácidos grasos que no se oxidan ni se almacenan en el tejido adiposo se incorporan selectivamente en las membranas celulares. Los fosfolípidos son componentes esenciales de la matriz estructural de todas las células y de las membranas subcelulares. La composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana está determinada en parte por el contenido de ácidos grasos omega-3 y omega-6 de la dieta (Aires D. et al., 2005).
En la piel, el *ácido linoleico* tiene un papel específico, uniéndose a algunos ácidos grasos de cadena muy larga (C30-C34) en las acil-ceramidas. Éstas forman una matriz intracelular para mantener la barrera de permeabilidad epidérmica.



En situaciones de estrés, quemaduras, sequedad intensa, irradiación, etc, se produce una importante liberación de ácidos grasos de las membranas de las células de la piel, por lo que si se aumenta el aporte de los ácidos grasos GLA, EPA y DHA, se reestablecerá su balance en la membrana y se producirá un incremento de las prostaglandinas antiinflamatorias. De esta forma, disminuirá el enrojecimiento, la inflamación y dolor.
La mucosa ocular, junto con la retina, está constituida por una gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados. El DHA constituye el 20% de todos los ácidos grasos presentes en la retina. Por este motivo cualquier déficit puede alterar la función visual. El DHA es componente estructural de conos y bastones, en los que es parte fundamental del fotopigmento rodopsina.
En casos de eczema atópico se ha detectado a nivel plasmático que los pacientes presentan de manera hereditaria una baja tasa de la enzima *δ-6-desaturasa* lo cual como hemos visto, interfiere con el pasaje de *ácido linoleico* a *γ-linolénico.*

En un estudio doble-ciego controlado con placebo se pudo constatar que la administración de este último ácido reduce de manera significativa los fenómenos subsecuentes derivados de esta afección, en especial el prurito (Stewart J. et al., 1991). De un metaanálisis surgido a través de la revisión de 10 estudios clínicos randomizados a doble ciego, *versus* placebo (sobre un total de 200 pacientes con eczema atópico), se pudo constatar que a lo largo de tres meses de tratamiento la dosis adecuada de ácido *γ-linolénico* para manejar este tipo de afección con resultados clínicamente significativos se encuentra entre los 160-320 mg diarios en niños (1-12 años de edad) y entre 320-480 mg en los adultos. El producto ensayado en todos estos casos fue el Epogam® (Morse P. et al., 1989).
Asimismo se pudo comprobar una reducción en la necesidad de empleo de agentes antihistamínicos, antibióticos y corticoides en patologías de piel, incluyendo la psoriasis (Horrobin D., 1990). También en medicina veterinaria se pudo constatar el beneficio de la administración de *aceite de onagra* en un estudio doble ciego controlado con placebo, sobre 36 perros afectos de dermatitis atópica, comprobándose cambios plasmáticos sustanciales en el grupo tratado como ser el incremento en los niveles de *ácido linoleico* y *ácido araquidónico* (Scarff D. & Lloyd D., 1992). No obstante, otras investigaciones en humanos no pudieron encontrar beneficios en esta patología (Bamjord J. *et al.,* 1985; Bert Jones J. & Graham Brown R., 1993).

Actividad antioxidante

En un estudio efectuado en conejos con una dieta rica en ácidos grasos saturados durante seis semanas, la administración de *aceite de onagra* demostró poseer actividad antioxidante evidenciada a través de un incremento en los niveles de glutatión (en especial en aorta y plaquetas) a la vez que se comprobó un descenso de la enzima *glutatión peroxidasa* y un incremento en los niveles de *glutatión reductasa* y *glutatión transferasa* en todos los tejidos analizados (De la Cruz et al, 1999). En la harina de las semillas de *onagra* se han identificado compuestos polifenólicos de bajo peso molecular (epicatequina, catequina y ácido gálico) con actividad antioxidante (Wettasinghe M. et al., 2002).

Transtornos renales y hepáticos

El tejido renal es especialmente rico en ácidos grasos esenciales y prostaglandinas de la serie E, los cuales son importantes para mantener una adecuada función de la filtración glomerular. Un estudio simple controlado con placebo demostró en 45 pacientes trasplantados renales que habían recibido *aceite de onagra,* tasas de sobrevida mayores que el grupo de 44 pacientes que habían recibido placebo (Horrobin D., 1990).
De igual modo, la administración oral de *aceite de prímula* en ratas con insuficiencia renal crónica por nefrectomía parcial provocó mejorías evaluables a través de una menor tasa de pérdida de proteínas por orina, niveles incrementados de PGE1 y PGE2 en corteza y médula renal, disminución de la colesterolemia y disminución de las lesiones glomerulares entre otros parámetros (Bi Z. *et al.*, 1992).

Asimismo con el consumo de aceite de Onagra, se observaron beneficios en pacientes con insuficiencia hepática de diferentes etiologías (incluyendo alcoholismo), observándose mejoras en los parámetros enzimáticos y en la sintomatología subyacente a partir de las 3 semanas de tratamiento (Horrobin D., 1990).

Esquizofrenia

Se ha postulado que la PGE_1 puede antagonizar la excesiva actividad dopaminérgica central observada en esta enfermedad. Estudios serológicos de pacientes con esquizofrenia realizados en Escocia, Irlanda, Japón y Estados Unidos evidenciaron una alta tasa de ácidos grasos saturados en su dieta los cuales hemos visto que se comportan como agentes bloqueadores de la conversión del *ácido linoleico* en *ácido γ-linolénico.* En los grupos de pacientes que recibieron este ácido junto a complementos de *zinc, niacina, piridoxina* y *vitamina C,* se evidenciaron menores recaídas y mejorías clínico-sintomatológicas significativas respecto a los grupos placebo (Horrobin D., 1990; Li W., 1991).

Embarazo y Lactancia

Los ácidos grasos desempeñan un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso central. Es por eso que, durante el embarazo, la necesidad de su consumo se incrementa, ya que hay un crecimiento del tejido nervioso del feto. Por ejemplo, el DHA es especialmente importante, ya que forma parte de las membranas neuronales. Aunque durante todo el embarazo el feto recibe ácidos grasos poliinsaturados de la madre, a través de la placenta, la madre va disminuyendo su cantidad a medida que avanza el embarazo.

Lo mismo acontece durante la lactancia materna, pues los requerimientos de ácidos grasos poliinsaturados del neonato son importantes. Se ha señalado que una deficiencia de DHA contribuye a la aparición de la depresión posparto.



Los ácidos grasos tienen vital importancia durante el embarazo, pues reducen el riesgo de nacimientos prematuros, ayudan a relajar la musculatura uterina en el momento del parto y disminuyen el riesgo de que la madre desarrolle hipertensión asociada con el embarazo.

También reduce las posibilidades de desarrollo de proteinuria y edemas, a la vez que mejora las cualidades nutricionales de la leche materna.

Las necesidades de ácidos grasos Omega-3 durante la lactancia y primer trimestre de embarazo duplican las necesidades de la mujer común (Aires D. et al., 2005). No obstante, se recomienda hacer una consulta facultativa en caso de decidir tomar suplementos con AGPI al inicio del embarazo.

Diabetes

Los enfermos con diabetes tienden hacia la trigliceridemia alta y a niveles bajos de HDL. En este aspecto, los Omega-3 disminuyen los triglicéridos y aumentan el HDL-Colesterol. Un estudio reciente de cohorte en mujeres con diabetes demostró que aquellas que consumieron AGPI Omega-3 mostraron una incidencia más baja de enfermedad cardíaca y mortalidad coronaria (Marckmann P. et al., 1999).
En un ensayo clínico efectuado con pacientes diabéticos tipo II, se pudo constatar que el sumnistro de semillas de chía en dosis de alrededor de 40 g/día a lo largo de 12 semanas de tratamiento, reduce los factores de riesgo cardiovascular respecto al grupo control, observándose un mejor pefil lipídico y moderada reducción d ela presión arterial (Vuksan V. et al., 2007). En un ensayo clínico controlado, a doble ciego, controlado *versus* placebo, la administración de *ácido gama-linolénico* proveniente del *aceite de onagra* ha mostrado revertir el proceso de deterioro de las membranas neuronales afectadas en pacientes con neuropatía diabética (Jamal G. et al., 1986).

Otras actividades de interés

Se ha documentado a través de ensayos clínicos a doble ciego, mejorías sintomatológicas en casos de *endometriosis* en el 90% de las mujeres que habían recibido una fórmula combinada entre *ácido γ-linolénico y EPA,* mientras que el 90% del grupo placebo no demostró mejorías (Hawkridge C. et al., 1988; Caspar R. et al., 1991).
También mostraron mejorías clínicamente significativas los grupos de pacientes con *Sindrome de Sjögren, infecciones virales, niños con sindrome desatencional e hiperquinesia, displasias mamarias y Enfermedad de Alzheimer.* Asimismo, los cultivos de células tumorales *in vitro* mostraron menor poder de multiplicación cuando fueron expuestos al ácido *γ-linolénico* (Horrobin D., 1990; Li W., 1991).
En este sentido, estudios en animales demostraron que el suministro de aceite de Chía (Salvia hispanica) reduce el peso tumoral y las metástasis de adenocarcinomas mamarios, aumentando a la vez la apoptosis o muerte celular programada (Espada C. et al., 2007).

Inmunidad

Se han revisado los efectos de los ácidos Omega-6 de origen vegetal en la respuesta inmunitaria. Los escasos estudios realizados sobre los efectos de las grasas de la alimentación en la respuesta inmunitaria humana han sido estudios epidemiológicos retrospectivos. En la mayoría de los estudios realizados con animales, los ácidos grasos esenciales eran necesarios para desempeñar una función inmunitaria normal. La carencia de ácidos grasos esenciales es perjudicial para las respuestas mediadas por las células B y T.
Esta carencia se normaliza incluyendo ácidos grasos esenciales en la alimentación.
En el caso de esclerosis múltiple, un estudio mostró que los pacientes tenían menos ácido linoleico de lo normal en los lípidos de sus linfocitos, y que si a esos pacientes se les complemenmtaba con aceite de cártamo durante dos años,

presentaban recaídas menos frecuentes y menos graves que los complementados con aceite de oliva. La suplementación con ácidos grasos Omega, combinada con una terapia inmunosupresora convencional, facilita la aceptación de los trasplantes de riñón en los seres humanos.

Efectos Adversos

Generalmente los AGPI y suplementos Omega son muy bien tolerados. Se ha reportado la posibilidad de incrementar el riesgo de crisis epiléptica del lóbulo temporal en aquellos pacientes esquizofrénicos que simultáneamente estén tomando aceite de prímula y drogas epileptogénicas como la *fenotiazina.* Asimismo se ha observado una disminución del umbral de actividad de drogas anticonvulsivantes (Miller L., 1998).

Conclusiones

Los ácidos grasos esenciales son parte de nuestra dieta desde los inicios de la humanidad. Hace ya 10.000 años, los humanos incorporábamos, a través de la dieta, cantidades iguales de las dos principales familias de ácidos grasos (omega-3 y omega-6). Una forma óptima de aportar ácidos grasos poliinsaturados es a través de una dieta equilibrada, consumiendo pescados azules y aceites de origen vegetal, como el de oliva, el de soja, el de onagra, chía, etc.
También pueden aportarse enriqueciendo otros alimentos (como Alimentos Funcionales) o en forma de comprimidos y cápsulas (Nutracéuticos). Paralelamente es muy importante disminuir la ingesta de grasas animales y productos procesados.
Los ácidos grasos poliinsaturados, constituyen los componentes estructurales y funcionales de las membranas de todas las células, especialmente para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular.



Referencias

- Aires D, Capdevila N. y Segundo M. (2005). Ácidos grasos esenciales. *OFFARM*. 24 (4): 97-102.
- Almarza J, Souki A, Cano C, Fuenmayor E, Albornoz A, Aguirre M.y Reyna N.(2007). Ácidos grasos trans y riesgo cardiovascular. *Arch. Venez. Farmacol. Ter*. 26 (2): 87-91.

- Alonso J. (2007). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéticos*. 2ª. Reimpresión. Edit. Corpus. Rosario, santa Fe. Rep. Argentina.
- Arjmandi B.; Khan D.; Juma S. et al. (1998). Whole flaxseed consumption lowers serum LDL-cholesterol and lipoprotein concentrations in postmenopausal women. *Nutrition Res*. 18 (7): 1203-14.
- Bamford J. et al. (1985). Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil. *J. American Academy Dermatol*. 13: 959-65.
- Barber H. (1988). Evening primrose oil: ¿A panacea?. *Pharmac. J.* 240: 723-5.
- Berth Jones J. & Graham Brown R. (1993). Placebo controlled trial of esential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet*. 341: 1557-60.
- Bi Z.; Bo Y. and Duan J. (1992). Treatment of chronic renal failure with *Oenothera biennis* L. in rats with subtotal nephrectomy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih.* 31 (1): 7-10.
- Bierenbaum M.; Reichstein R.; Watkins T. (1993). Reducing atherogenic risk in hyperlipemic humans with flax seed supplementation. A preliminary report. *J. Amer. Coll. Nutr*. 12 (5): 501-4.
- Brush M. (1982). *Efamol ® in the treatment of the premenstrual syndrome. Clinical Use For Essential Fatty Acids*. Horrobin DF (Ed.). Buffalo, N. York. Eden Press. Pp. 155.
- Caspar R. and Maclusky N. (1991). Dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in the treatment of endometriosis. *Endometriosis Society Newsletter* N° 62.
- Chicco A, D'Alessandro M, Hein G, Oliva M, Lombardo Y. (2009). Dietary chia seed *(Salvia hispanica* L.) rich in alpha-linolenic acid improves adiposity and normalises hypertriacylglycerolaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats. *Br J Nutr*. 101(1):41-50.
- Clark W. *et al*. (1995). Flaxseed: A potential treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* 48 (2): 475-80.
- Cunnane S.; McAdoo K. and Horrobin D. (1986). N-3 essential fatty acids decrease weight gain genetically obese mice. *Br. J. Nutr.* 56 (1): 87-95.
- De la Cruz J.; Quintero L.; Gálvez J.; Villalobos M.; Sánchez de la Cuesta F. (1999). Antioxidant potential of evening primrose oil administration in hyperlipemic rabbits. *Life Sci.* 65 (5): 543-55.
- Dyerberg J, Bang H, Hjorne N. (1975). Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 28:958-66.
- Espada C, Berra M, Martínez M, Eynard A, Pasqualini M. (2007). Effect of Chia oil (Salvia Hispanica) rich in omega-3 fatty acids on the eicosanoid release, apoptosis and T-lymphocyte tumor infiltration in a murine mammary gland adenocarcinoma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 77(1):21-8
- Field J. (1980). Evening prime rose in multiple sclerosis. *Medical Research Council*. London. Report. (1980).
- Fukushima M.; Matsuda T.; Yamagishi K. and Nakano M. (1997). Comparative hypocholesterolemic effects of six dietary oils in cholesterol-fed rats after long-term feeding. *Lipids.* 32 (10): 1069-74.
- Geleijnse J, Giltay E, Grobbee D, Donders A, Kok F. (2002). Blood pressure response to fish oil supplementation: meta regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 20: 1493-9.
- GISSI (1999). Prevention Investigators. Dietary supplementation withn-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza ne'lnfarto Mioeardieo. *Lancet* 354:447-55.
- Halivell B. (1994). Radicales libres, antioxidantes y enfermedad humana. ¿Curiosidad, causa o consecuencia?. *Lancet*. 334: 721-4.

- Hawkridge C. and Brush M. (1988). *The role of improvements in comunication and nutrition in the support of endometriosis sufferers.* In Functional Disorders of the Menstrual Cycle. Cap. XVII. J. Wiley & Son Ltd.
- Heller A, Koeh T, SehmeckJ, van Ackern K. (1998). Lipid mediators in inflammatory disorders. Drugs 55: 487-96.
- Horrobin D. (1983). The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. *J. Reprod. Med.* 28: 465-8.
- Horrobin D. (1990). Gammalinolenic acid: an intermediate in essential fatty acid metabolism with potencial as anethical pharmaceutical and as a food. *Rev. Contemp. Pharmacother.* (1): 1- 45.
- Hu F, Bronner L, Willett W, Stampfer M, Rexrode K, Albert C, et al (2002). Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 287:1815-21.
- Jamal G. et al. (1986). Gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Lancet*. I. Pp. 1098.
- Kris-Etherton P, Harris W, Apper L (2002). Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 106: 2747-57.
- Kris-Etherton P, Taylor D, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fisheli V, et al. (2000). Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 71 (suppl):S179-88.
- Leaf A, Kang J, Xiao Y, Billman G. (2003). Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oil. *Circulation* 107:2646-52.
- León H, Shibata M, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki R. (2008). Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ.* Dec 23;337:a2931. doi: 10.1136/bmj.a2931.
- Leventhal L.; Boyce E. and Zurier R. (1993). *Annals of Internal Medicine.* 116 (9).
- Li W. (1991). *Evening primrose oil. Pharmac. J.* 246: 670-6.
- Lucas E.; Wild R.; Hammond L.; Khalil D.; Juma S.; Daggy B.; Stoecker B. and Arjmandi B. (2002). Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 87 (4): 1527-32.
- Marckmann P, Gronbaek M. (1999). Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 53:585-90.
- Marik P, Varon J. (2009)Omega-3 Dietary Supplements and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Clin Cardiol* 32(7):365-372.
- Miller L. (1998). Herbal medicinals: selectes clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Archives of Internal Medicine.* 158: 2200-11.
- Morse P.; Horrobin D.; Manku M.; Stewart J. et al. (1989). Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam® in the treatment of atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 121: 75-90.
- Nilsen D, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. (2001). Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or carn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 74:50-6.
- Olin B. (Ed) (1993). *Evening primrose.* Lawrence Review of Natural Products. November.
- Ridges L.; Sunderland R.; Moerman K.; Meyer B.; Astheimer L. and Howe P. (2001). Cholesterol lowering benefits of soy and linseed enriched foods. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 10 (3): 204-11.
- Scarff D. and Lloyd D. (1992). Double blind, placebo-controlled, crossover study of evening primrose oil in the treatment of canine atopy. *Vet. Rec.* 131 (5): 97-9.
- Stewart J. et al. (1991). Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil: a multicentre study. *J. Nutr. Med*. 2: 9-15.

- Tarpila S.; Aro A.; Salminen I.; Tarpila A.; Kleemola P.; Akkila J.; Adlercreutz H. (2002). The effect of flaxseed supplementation in processed foods on serum fatty acids and enterolactone. *Eur. J. Clin. Nutr*. 56 (2): 157-65.
- Vuksan V, Whitham D, Sievenpiper J, Jenkins A, Rogovik A, Bazinet R, Vidgen E, Hanna A (2007). Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba (Salvia hispanica L.) improves major and emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 30 (11):2804-10.
- Wettasinghe M.; Shahidi F. and Amarowicz R. (2002). Identification and quantification of low molecular weight phenolic antioxidants in seeds of evening primrose *(Oenothera biennis* L.). *J. Agric. Food Chem*. 50 (5): 1267-71.

APÉNDICE MÓDULO 11
TABLAS DE CONTENIDO DE VITAMINAS EN ALIMENTOS

Extraído de: Pérez Ríos M. y Ruano A, 2004 – *OFFARM* 23 (8): 96-106

Tabla 1. Cantidad diaria recomendada de las distintas vitaminas de 0-9 años

Cantidad diaria recomendada	0-1 años	1-5 años	6-9 años
Vitamina A µg	450	300	400
Vitamina D µg	10	10	5
Vitamina E mg	6	6-7	8
Vitamina B_1 mg	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8
Vitamina B_2 mg	0,4-0,6	0,8-1	1,2
Vitamina B_3 mg	4-6	8-11	13
Vitamina B_6 mg	0,3-0,5	0,7-1,1	1,4
Vitamina B_9 µg	40-60	100	100
Vitamina B_{12} µg	0,3	0,9-1,5	1,5
Vitamina C mg	50	55	55

Tabla 2. Cantidad diaria recomendada de vitaminas en adultos

Cantidad diaria recomendada	10-15 años		16-40 años		41-60 años	
	Varon	Mujer	Varon	Mujer	Varon	Mujer
Vitamina A µg	1.000	800	1.000	800	1.000	800
Vitamina D µg	5	5	5	5	10	10
Vitamina E mg	10-11	10-11	12	12	12	12
Vitamina K µg	1 µg por kg de peso					
Vitamina B_1 mg	1-1,1	0,9-1	1,2	0,9	1,1	0,9-0,8
Vitamina B_2 mg	1,5-1,7	1,4-1,5	1,8	1,4	1,7-1,6	1,3-1,2
Vitamina B_3 mg	16-18	15-17	20	15	19-18	14
Vitamina B_6 mg	1,6-2,1	1,6-2,1	2,1-1,8	1,7-1,6	1,8	1,6
Vitamina B_9 µg	300-400	300-400	400	400	400	400
Vitamina B_{12} µg	2	2	2	2	2	2
Vitamina C mg	60	60	60	60	60	60

Tabla 3. Cantidad diaria recomendada de vitaminas en mayores de 60 años, según Navia y Ortega (2000)

Cantidad diaria recomendada	60-70 años		Más de 70 años	
	Varón	Mujer	Varón	Mujer
Vitamina A µg	1.000	900	800	700
Vitamina D µg	10	15	10	15
Vitamina E mg	10	12	8	10
Vitamina K µg	1 µg por kg de peso			
Vitamina B_1 mg	1,2	1,2	1,1	1,1
Vitamina B_2 mg	1,3	1,4	1,2	1,3
Vitamina B_3 mg	16	16	15	15
Vitamina B_6 mg	1,7	1,9	1,7	1,9
Vitamina B_9 µg	400	400	400	400
Vitamina B_{12} µg	2,4	3	2,4	3
Vitamina C mg	60-100	60-100	60-100	60-100

Tabla 4. Vitamina A, en microgramos, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

Alimento	Cantidad
Hígado de ternera	14.600
Hígado de cerdo	5.000
Zanahorias	3.600
Queso manchego	2.880
Espinacas	2.700
Grelos	2.500
Yema de huevo	1.000
Anguila	1.000
Albaricoque	900
Margarina	600
Melocotones	430
Tomates	300
Melón	200

Tabla 5. Fármacos que interaccionan con la vitamina A

- Antiácidos
- Anticoagulantes orales
- Anticonceptivos orales
- Colestiramina
- Colestipol
- Isotreonina
- Neomicina

Tabla 6. Vitamina D, en microgramos, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

Alimento	Cantidad
Anguila	110
Atún	25
Caballa	10
Congrio	20
Hígado de ternera	0,5
Huevo	2
Leche de vaca	0,2
Mantequilla	3
Queso de bola	1,8
Salmón	5
Salmón ahumado	20
Yema de huevo	6

Tabla 7. Vitamina E, en mg, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

Alimento	Cantidad
Aceite de maíz	22,5
Aceite de oliva	22,5
Grelos	2,5
Guisantes	5
Huevo	1
Margarina vegetal	20
Pistacho	5,2
Soja en grano	12
Yema de huevo	3
Zanahoria	3

Tabla 8. Vitamina K, en microgramos, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

Alimento	Cantidad
Más de 150 µg	Brécol
	Coliflor
	Espinacas
	Lechuga
	Perejil
	Repollo
50-150 µg	Hígado
	Patatas
	Zanahorias

Tabla 9. Vitamina C, en mg, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

Alimento	Cantidad
Acelgas	20
Berro	87
Castaña	23
Coles de Bruselas	100
Coliflor	50
Fresas	60
Kiwi	71
Limón	50
Naranjas	50
Papaya	82
Perejil	200
Pimientos verdes	120
Tomates	38
Trucha	2

Tabla 10. Vitamina B_1, en mg, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

Alimento	Cantidad
Arroz integral	0,3
Avellanas	0,6
Besugo	0,8
Cacahuetes	0,6
Castaña	0,2
Chorizo	0,8
Garbanzos	0,4
Guisantes	0,3
Lentejas	0,5
Lomo embuchado	0,8
Lubina	0,8
Naranja	0,1
Nueces	0,48
Pistacho	0,69
Soja en grano	0,85

Tabla 11. Vitamina B_2, en mg, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

Alimento	Cantidad
Almendra	0,67
Champiñón	0,44
Guisantes	0,25
Hígado de cerdo	3
Hígado de pollo	2,5
Hígado de ternera	3
Huevo entero	0,3
Ostras	0,35
Queso de bola	0,3
Queso de Burgos	0,3
Queso Roquefort	0,7
Soja en grano	0,4
Yema de huevo	0,45

Tabla 12. Vitamina B_3, en mg, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

ALIMENTO	CANTIDAD
Almendra	3,8
Arroz blanco	3,8
Arroz integral	4,6
Atún	17,8
Gallina	8
Hígado de cerdo	15
Hígado de ternera	15
Lubina	12,3
Queso gruyere	6
Queso manchego	6,7
Requesón	3,3
Salmón	10,4
Soja en grano	5
Té	7,5

Tabla 13. Vitamina B_6, en mg, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

ALIMENTO	CANTIDAD
Aguacate	0,42
Almendra	1,1
Coliflor	0,2
Espinacas	0,18
Hígado de ternera	2
Lentejas	0,6
Nueces	0,73
Pavo	0,46
Plátano	0,5
Puerros	0,25
Queso Cammembert	0,2
Salmón	0,75
Tomate	0,25
Yema de huevo	0,18

Tabla 14. Vitamina B_9, en microgramos, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

ALIMENTO	CANTIDAD
Acelgas	90
Aguacate	66
Almendra	96
Avena	60
Brotes de soja	160
Cacahuete	110
Espinacas	140
Hígado de pollo	590
Hígado de ternera	240
Queso Roquefort	50
Yema de huevo	52

Tabla 15. Vitamina B_{12}, en microgramos, expresada en 100 g de porción comestible en distintos alimentos

ALIMENTO	CANTIDAD
Anguila	5
Caballa	10
Cerveza	0,14
Cuajada	0,4
Hígado de cordero	84
Hígado de ternera	100
Huevo entero	1,7
Jamón	2
Lomo embuchado	2
Ostras	15
Queso manchego	1,5
Riñón de ternera	55
Sardinas	28
Yema de huevo	4,9

Alimentos Funcionales y Nutracéuticos



Vitaminas

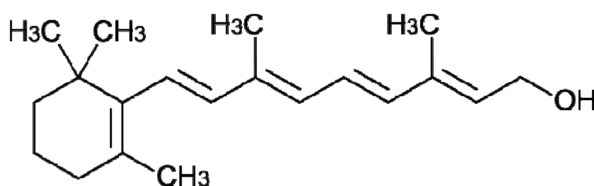
Se trata de sustancias presentes en cantidades ínfimas en los seres vivos, pero indispensables para conservar y llevar a cabo las funciones vitales (obtención de energía, desarrollo y crecimiento de los tejidos, protección contra enfermedades, etc). Los animales no pueden sintetizarlas, por lo que dependen para su incorporación del consumo de los vegetales frescos. Las legislaciones vigentes en la mayoría de los países permiten su registro (en forma farmacéutica) como Suplementos Dietarios.
Se clasifican en dos tipos:

a) Liposolubles (vitaminas A, D, E y K)
b) Hidrosolubles (vitamina C y complejo vitamínico B).

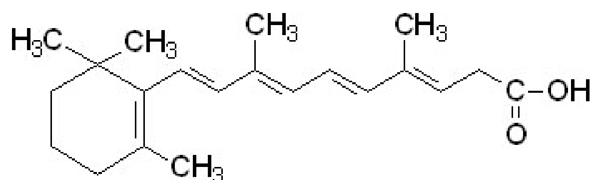
Vitamina A

La *vitamina A* ó *retinol* se encuentra presente en el aceite de hígado de bacalao, yema de huevo, carne y lácteos entre otros. Sin embargo, todas estas fuentes, a excepción de la leche descremada fortificada con vitamina A, tienen un alto contenido de grasa saturada y colesterol. En los vegetales se encuentra en forma de provitamina (como beta-caroteno), un pigmento antioxidante presente en prácticamente todo el reino vegetal: *cítricos, zanahorias, perejil, espinaca, rosa silvestre, tomate, banana, algas rosadas, calabaza, batata o camote, melón, calabacín, albaricoque, brócoli* y la mayoría de las hortalizas de hoja verde. Cuanto más intenso es el color de la fruta u hortaliza, mayor es el contenido de betacaroteno. Estas fuentes vegetales de betacaroteno no tienen grasa ni colesterol.

Igualmente, el tema de los carotenos lo veremos más adelante dentro de este mismo módulo. Volviendo a la vitamina A, la misma tiene su historia:
Su descubrimiento surge en el año 1908 a partir de investigaciones efectuadas en el ganado que indicaban que existían otros factores diferentes a los nutrientes básicos (proteínas, hidratos y grasas), necesarios para el mantenimiento de la salud de los animales. En 1913, una de estas sustancias fue descubierta por Elmer McCollum y Margaret Davis en la Universidad de Wisconsin-Madison, y de forma simultanea por Lafayette Mendel y Tomas Osborne en la Universidad de Yale. Como previamente había sido descubierto un factor soluble en agua conocido con la letra B (vitamina B), los investigadores a este nuevo factor le dieron el nombre de factor liposoluble A (vitamina A).
Dentro del organismo, la provitamina A se escinde oxidativamente en intestino o hígado para así transformarse en retinol que es la forma activa. Asimismo, de la oxidación del *retinol* se forma *ácido retinoico*, que en sus formas *trans (tretinoína)* o *cis (isotretinoína)* se indican en acné (por vía externa), debido a su capacidad descamativa.



Vitamina A – Estructura química



Ácido retinoico – Estructura química

Actividades
La vitamina A es esencial para el desarrollo del tejido nervioso, huesos y dientes, protege el epitelio de las vías respiratorias y la piel, y es fundamental en el buen funcionamiento del riñón. El *zinc* colabora en mantener los niveles de vitamina A en el organismo para que sean suficientes, a través de su acción hepática. Su ausencia causa sequedad y descamación anormal de la piel, falta de adaptación a la oscuridad, fotofobia, ceguera nocturna, alteración de los ciclos menstruales y atrofia testicular.

Dosis
Una U.I de vitamina A tiene como equivalente biológico 0,3 µg de retinol, ó 0,6 µg de beta-caroteno.

Sus necesidades diarias oscilan entre las 4.000 U.I (ó 2.4 mg betacaroteno) y 5.000 U.I (o 3 mg de betacaroteno) para mujeres y hombres adultos, respectivamente. En el caso del *retinol*, 5.000 UI se corresponden con 150 microgramos de retinol. El Comité de Nutrición y Alimentos del Instituto de Medicina (*Food and Nutrition Board at the Institute of Medicine* de EE.UU) recomienda para los niños lo siguiente:

Bebés:
- 0-6 meses: 400 microgramos/día (mcg/día)
- 7 -12 meses: 500 mcg/día

Niños:
- 1-3 años: 300 mcg/día
- 4-8 años: 400 mcg/día
- 9-13 años: 600 mcg/día

Se debe tener precaución durante el suministro en el embarazo no debiendo sobrepasarse las dosis de 2.664 U.I diarias.

Contenido de algunos alimentos

Alimento	Vitamina A (UI)
Hígado vacuno, cocido 85 grs.	27185
Hígado de pollo, cocido, 85 grs.	12325
Leche descremada fortificada, 1 taza	500
Queso, cheddar, 30 grs.	284
Leche entera (3, 25 % grasa) , 1 taza	249
Huevo entero grande (crudo)	250

Alimento	Vitamina A (UI)
Jugo de zanahoria, enlatado, ½ taza	22567
Zanahorias hervidas, ½ taza en rodajas	13418
Espinaca. Congelada, hervida, ½ taza	11458
Zanahorias, 1 cruda (20 cm.)	8666
Sopa de verduras, enlatada, con trozos sólidos, lista para servir,1 taza	5820
Melón 1 taza en cubos	5411
Espinaca, cruda, 1 taza	2813
Papaya, 1 taza en cubos	1532
Mango, 1 taza en rodajas	1262
Durazno, 1 mediano	319
Durazno en lata, ½ taza en mitades o rodajas	473
Ajíes, dulce, rojo, crudo, 1 anillo (7 cm. diámetro y 6 mm de espesor)	313
Jugo de tomate, enlatado, 180 ml	819

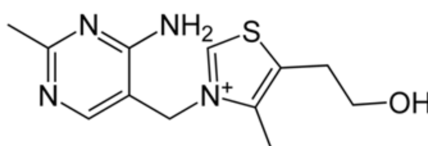
Efectos Adversos
El exceso de vitamina A puede ocasionar hiperexcitabilidad nerviosa, astenia, náuseas, vómitos, descamación de piel, alopecía, edema de papila, hepatomegalia y prurito. La intoxicación aguda con vitamina A generalmente ocurre cuando un adulto toma varios cientos de miles de unidades internacionales. Los síntomas de intoxicación crónica con vitamina A pueden ocurrir en adultos que toman regularmente más de 25.000 UI al día.
Los bebés y los niños son más sensibles y se pueden enfermar después de tomar dosis más pequeñas de vitamina A o productos que la contengan como el retinol (que se encuentra en las cremas desnatadas. En la actualidad se obtiene por síntesis o microbiológicamente.

Vitamina B

Conocida también como complejo B**,** se encuentra muy extendida, estando constituida por sustancias hidrosolubles no proteínicas que contienen nitrógeno en su estructura química. Existen varios tipos:

Vitamina B1 ó tiamina

Se halla presente en el germen de trigo, lentejas, arvejas, semilla y pericarpio de cereales integrales, levadura de cerveza y en las leguminosas. También puede encontrarse en muy pequeñas cantidades en la *yerba mate (Ilex paraguariensis), té (Thea sinensis)* y *ginseng (Panax ginseng).* Su estructura es la siguiente:



Es soluble en agua e insoluble en alcohol. Su absorción ocurre en el intestino delgado (yeyuno, íleon) como tiamina libre y como difosfato de tiamina, la cual es favorecida por la presencia de vitamina C y ácido fólico pero inhibida por la presencia de etanol (alcohol).
La tiamina fue descubierta en Japón en el año1910 por Umetaro Suzuki quein investigaba como el salvado de arroz curaba a los pacientes del Beriberi. Le designó el nombró *ácido abérico*, pero no pudo determinar su composición química. Recién en 1926 Jansen y Donath aislaron y cristalizaron por primera vez a la tiamina del salvado de arroz (la nombraron *aneurina* por ser identificada como vitamina antineurítica). Su composición química y síntesis fue finalmente reportada por Robert R. Williams en 1935.

Actividades
Contribuye a obtener energía de los alimentos promoviendo el metabolismo de los azúcares y ácidos grasos. Muy útil en trastornos del sistema nervioso y del corazón (contribuye a la transmisión de los impulsos).

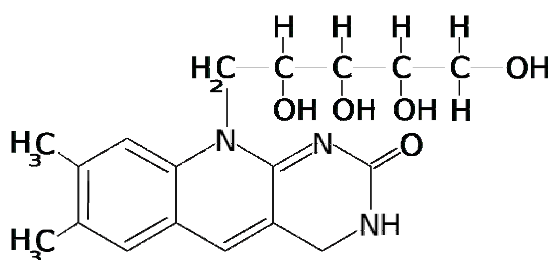
La ingesta de alimentos ricos en tiamina prevendría de ciertos graves efectos de la diabetes, en especial de complicaciones cardiovasculares, renales y oculares, ya que la tiamina protege a las células ante los niveles elevados de glucosa. Incluso se piensa que algunas complicaciones diabéticas obedecen directamente a un déficit de tiamina en el organismo. Se han observado algunos buenos resultados con el suministro de tiamina en niños autistas, según un ensayo clínico (Lonsdale D. et al., 2002).
Su déficit produce beriberi, Síndrome de Wernicke-Korsakoff (conocido como beri beri cerebral), insuficiencia cardíaca, trastornos de conducta y alteraciones neurológicas. Una de las pruebas que diagnostica la deficiencia de *tiamina*, consiste en medir la actividad de las transcetolasas en los eritrocitos. Otra forma es medir directamente la tiamina en sangre, siguiendo la conversión de tiamina a un derivado thiocromo fluorescente.

Fuentes
Entre los animales abunda en las carnes de cerdo, cordero, vaca y ave. La leche y sus derivados, así como los pescados, mariscos, no son considerados buena fuente de ésta vitamina. En los vegetales la hallamos en legumbres, cereales integrales, frutos secos, maíz, avena, papas, arroz integral, semillas de ajonjolí, trigo, harina blanca enriquecida, frijoles, garbanzos, nueces, guisantes (chícharos), cacahuates (maní), y semillas de soja.

Dosis
Los requerimientos necesarios para un adulto son de 1 y 1,5 mg. diarios.

Vitamina B2 ó Riboflavina

Se encuentra presente entre los vegetales en cereales de grano entero, germen de trigo, legumbres y levadura de cerveza. Otras fuentes son los lácteos, carnes, yema de huevo, hígado y riñón de ternera. También se puede obtener industrialmente de Numerosos procesos biotecnológicos que permiten la sintesis de riboflavina utilizando diferentes microorganismos, como ser los filamentos de hongos como *Asaba gossypii, Candida famata* y *Candida flaveri*, así como de *Corinebacterium amoniogenes* y *Bacillus subtilis* (Stahmann K. et al., 2000). Estos últimos microorganismos, han sido genéticamente modificados para incrementar la producción de riboflavina.
Su estructura química es la siguiente



En 1879 fue descubierto un pigmento amarillo verdoso en la leche, pero solo hasta 1932 se entendió su significancia biológica, cuando un grupo de investigadores alemanes aisló la enzima amarilla de Warburg de la levadura y encontraron que el material era necesario para la actividad de una enzima respiratoria intracelular.

Actividades
Precisamente la riboflavina, integrante de la familia de las flavinas, está involucrada en el transporte de electrones durante el ciclo respiratorio contribuyendo a promover la energía celular necesaria tras participar de esa manera en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. La riboflavina se halla mayormente en forma combinada, constituyendo parte de dos coenzimas, el FAD (flavín-adenín-dinucleótido) y el FMN (flavín-mononucleótido), denominadas comúnmente coenzimas flavínicas.
Es muy importante para la córnea, por su actividad oxigenadora, siendo imprescindible para la mantener una buena visión. Su requerimiento se incrementa en función de las calorias consumidas en la dieta, entonces a mayor consumo calórico, mayor es la necesidad de vitamina B2. Por otra parte, es necesaria para la activación de la vitamina B6 y para la incorporación del yodo por parte de la tiroides.
Su déficit (muy raro en el adulto) produce lesiones cutáneo-mucosas (labios agrietados, aftas, inflamación de la lengua, piel seca), disminución de la agudeza visual, sensación de quemazón en los ojos, fotosensibilidad, descenso de los glóbulos rojos, etc. La prueba diagnóstica para medir los niveles de riboflavina en suero, consiste en medir los niveles de la glutation reductasa en los eritrocitos.

Indicaciones
Su indicación más importante es el tratamiento de estomatitis (aftas bucales) e ictericias neonatales. Recientes estudios han demostrado que la suplementación con riboflavina es muy útil cuando se usa en conjunto con betabloqueantes en el tratamiento de la migraña.

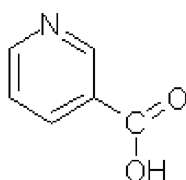
Dosis
La ingesta diaria de un adulto debe ser de 1,3 a 1,7 mg. Es un aditivo alimentario permitido por la Unión Europea identificado por el código E-101. Se trata de una vitamina muy termolábil; por ejemplo, la exposición a la luz solar de un vaso de leche durante dos horas hace perder el 50% del contenido de vitamina B2.

Efectos Adversos
La riboflavina es muy bien tolerada, incluso en su forma inyectable, no habiéndose reportado efectos secundarios de importancia.

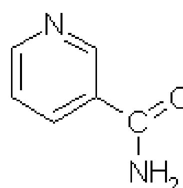
Vitamina B3 ó Niacina ó vitamina PP

Se encuentra en los cereales de grano entero, soja, levadura de cerveza, legumbres, paltas, choclos, arroz, maní, tomates, ciruelas, bananas, duraznos, etc. Otras fuentes no vegetales son: vísceras, vacunas, vísceras de buey y pescado.

Con el término genérico de niacina o vitamina PP se entiende al ácido nicotínico, su amida (nicotinamida) y todos los derivados biológicos que se pueden transformar en compuestos biológicamente activos. La denominación PP deriva de su actividad preventiva de la pelagra.
La niacina fue descubierta por primera vez por oxidación de la nicotina que forma el ácido nicotínico. Cuando las propiedades del ácido nicotínico fueron descubiertas, se consideró prudente escoger un nombre para poder diferenciarlo de la nicotina y así evitar la percepción de que las vitaminas o alimentos ricos en niacina contienen nicotina. El resultado fue el nombre de niacina, derivado de ácido nicotínico + vitamina.
La vitamina B3 puede presentarse como **ácido nicotínico** el cual es imprescindible en la síntesis de dos compuestos que intervienen en la recepción o cesión de iones hidrógeno: NADH y NAD. Otra forma de presentarse es como **nicotinamida** la cual es imprescindible en la desaminación de los aminoácidos, en la síntesis de ácidos grasos y en la oxidación de los mismos.



Ácido nicotínico



Nicotinamida

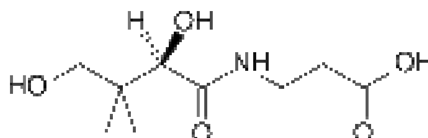
Actividades
La niacina contribuye al buen funcionamiento del sistema nervioso, aporta energía al organismo y regula los niveles de colesterol. Esta vitamina puede ser sintetizada a partir del triptofano, cuando la tiamina, la piridoxina y la riboflavina actúan como coenzimas. Sin embargo la síntesis hepática es extremadamente ineficiente ya que 60 mg de triptófano son requeridos para sintetizar tan solo 1 mg de niacina.
La niacina es usada en el tratamiento de la hiperlipidemia debido a que reduce las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) un precursor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o "colesterol malo". Debido a que la niacina bloquea la lipólisis del tejido adiposo, causa una disminución en los ácidos grasos libres en sangre y como consecuencia la disminución en la secreción de VLDL y colesterol por el hígado (Chapman M. et al., 2004).
Paralelamente la niacina incrementa el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) o "colesterol bueno", por lo que se considera a esta vitamina como reductora del riesgo de enfermedad cardiovascular (Canner P. et al., 1986).
Una deficiencia dietaria severa de niacina causa pelagra, mientras que la deficiencia moderada desacelera el metabolismo, causando una disminución en la tolerancia al frío. Dietas deficientes en niacina tienden a ocurrir sólo en países o regiones donde el maíz es la base fundamental de la dieta (el maíz es un grano bajo en niacina), y en cuyo procesamiento no se utiliza calcio (como hidróxido de calcio) para aumentar su disponibilidad. El hidróxido de calcio permite liberar el triptófano (a este proceso se le conoce como nixtamalización), con lo que se busca incrementar la disponibilidad de la niacina y favorecer su absorción en el intestino.

Efectos Adversos
El enrojecimiento facial suele ser el efecto secundario más común. Tiende a durar como máximo media hora, pudiendo estar acompañado por una sensación de prurito o picazón. El fenómeno es mediado por prostaglandinas y puede ser bloqueado con la ingestión de 300 mg de aspirina una hora antes de ingerir la niacina, o con la ingestión de una tableta de ibuprofeno al día. Si la niacina se consume con las comidas se reducen los eefctos. La liberación lenta o sostenida de las formas de niacina tiende a disminuir estos efectos secundarios, de ahí que haya productos con esta forma farmacéutica de liberación.
Otros efectos secundarios atribuidos a altas dosis de niacina (> 1.5 g/día) son arritmias cardíacas, acantosis nigricans (erupciones dermatológicas) y fallo hepático. Altas dosis de niacina pueden también elevar la glucemia y el ácido úrico en sangre (Mittal M. et al., 2007). También se han señalado maculopatías y visión borrosa, pero con dosis muy elevadas de niacina (Gass J. et al., 1973). Las dosis usadas como hipocolesterolemiante han sido asociadas con defectos en el nacimiento en animales de laboratorio, de ahí que no se recomiende su consumo en mujeres embarazadas.

Dosis
La ingesta diaria de un adulto oscila entre 13 y 20 mg. Su carencia conduce a pelagra (dermatitis, diarrea, demencia). Sus indicaciones más importantes son alcoholismo y pelagra. Un suplemento dietario de la niacina es el *hexaticonato de inositol*, el cual es usualmente vendido como un producto que no produce enrojecimiento. Sin embargo no se ha demostrado si esta forma de niacina es farmacológicamente útil y si tiene efectos positivos.

Vitamina B5 ó Ácido pantoténico

Se trata de una vitamina hidrosoluble que abunda en la levadura de cerveza, arvejas, maní, arroz integral, semillas de girasol y sésamo, champignones, zanahoria, copos de avena y cereales germinados. Otras fuentes la constituyen la yema de huevo, jalea real, el hígado y riñón de ternera y buey.
Pantoténico deriva del latin *panthos* que significa *en todas partes*. Se trata de un derivado proveniente del aminoácido *beta alanina,* que a su vez es parte integrante de la Coenzima A. Su estructura química puede verse a continuación.



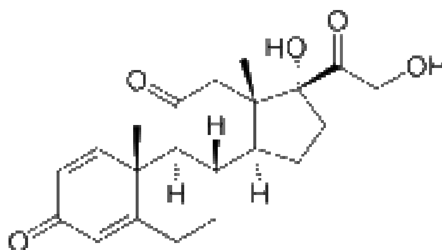
Actividades
Interviene en el metabolismo de proteinas, hidratos de carbono y grasas (colesterol). Tiene un importante papel en la acción desintoxicante del organismo, sobretodo en la eliminación de medicamentos.

La vitamina B5 es utilizada por las glándulas suprarrenales en la producción de hormonas corticoesteroides. A nivel de cosmética capilar se emplea para reforzamiento del cabello, aunque esto no ha podido ser suficientemente demostrado.
De acuerdo a un estudio clínico simple (Lit-Hung Leung et al., 1995) efectuado en 45 hombres y 55 mujeres asiáticas con acné, empleando dosis entre 10 y 20 g de ácido pantoténico (80% de forma oral y 20% a través de crema tópica), demostraron mejorías clínicamente significativas al cabo de 7 días y hasta un mes de iniciado el tratamiento. El mecanismo de acción se centraría en un efecto inhibidor del ácido pantoténico sobre la Coenzima A (vinculada a la producción de andrógenos vía ácidos grasos). Algunos sugieren iniciar el tratamiento antiacneico los primeros tres días con 5 g y luego aumentar a 10 g diarios a lo largo de tres meses de tratamiento.
También se reportan buenos resultados en casos de polineuropatía diabética. En efecto, 28 de 33 pacientes (84.8%) previamente tratados con ácido alfa-lipoico para la polineuropatía diabética reportaron mejorías al ser tratados adicionalmente en combinación con ácido pantoténico. La base teórica se basa en que ambas sustancias intervienen en diferentes sitios en el metabolismo del piruvato y así resultan más efectivas que cada una por separado (Higdon J, 2007).

Dosis
La dosis recomendada en un adulto varía entre 4 y 10 mg diarios. Su déficit (muy difícil) provoca retardo del crecimiento, ardor de pies, alteraciones del sueño, astenia y poca resistencia a las infecciones.

Vitamina B6 ó Piridoxina

Esta vitamina en realidad comprende un grupo de tres compuestos químicos llamados piridoxina (o piridoxol), piridoxal y piridoxamina. Abunda en muchas legumbres, cereales de grano entero, levadura de cerveza, banana, espinaca, semilla de girasol, nueces, frijoless, etc. Entre las fuentes no vegetales figuran la carne de vaca y el pescado.



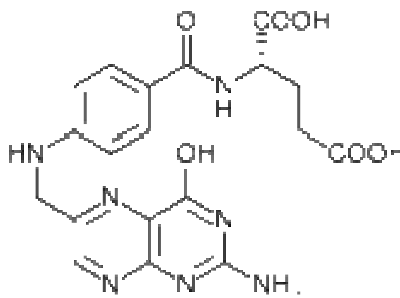
Piridoxina – Estructura

Actividades
Interviene en la formación de glóbulos rojos, en la absorción de grasas y proteínas por parte del organismo y en el buen funcionamiento del sistema nervioso. En el metabolismo proteico la forma activa de la piridoxina (el *piridoxal-5-fosfato* ó *P5P)* interviene como cofactor en las reacciones de transaminación que son necesarias para la interconversión entre aminoácidos y en su síntesis a partir de los cetoácidos. Es por ello que las dietas altas en proteínas exigen niveles altos de P5P.
La vitamina B6 es imprescindible en la formación de ácido clorhídrico en el estómago y en la elaboración (junto al zinc) de hormonas, como la *serotonina*.
Resulta útil en los deportistas ya que favorece la liberación del glucógeno almacenado en el hígado y en los músculos. También puede colaborar a perder peso ya que ayuda a que nuestro cuerpo consiga energía a partir de las grasas acumuladas. También es requerida cuando el organismo transforma el triptofano en *ácido nicotínico*.
Por otra parte, los pacientes diabéticos tipo-1 se ven favorecidos con la piridoxina ya que ven reducidas sus necesidades de insulina. Las náuseas y los calambres nocturnos se ven reducidos con su suministro. En los pacientes anémicos favorece la absorción de hierro y vitamina B12. Por último, se indica con buenos resultados, en el sindrome premenstrual (Alonso J, 2007).

Dosis
Los requerimientos diarios son de 1,4 a 2 mg. Si las dietas que se siguen son altas en proteínas, se requerirá mayor cantidad de esta vitamina. Se utiliza para combatir el síndrome premenstrual y para disminuir los niveles de colesterol. Su ausencia (muy difícil) provoca dermatosis periorales, nasales y oculares, anemia, calambres y lesiones nerviosas (nerviosismo, convulsiones).

Vitamina B9 ó Ácido fólico o Folacina

Se encuentra en hortalizas verdes, espinaca, brócoli, berros, pepinos, germen de trigo, levadura de cerveza y almendras. En las fuentes animales: pescados de mar azul, vísceras, lácteos y huevos. Se halla formada por ácido glutámico, ácido paraaminobenzoico y otro grupo de sustancias orgánicas. La palabra fólico deriva de *folius = hojas,* en alusión a su presencia en verduras de hoja verde. A diferencia de otras vitaminas hidrosolubles, el ácido fólico se almacena en el hígado y no es necesario ingerirlo diariamente.



Una observación clave realizada por la investigadora Lucy Wills en 1931 guió la identificación del folato como un nutriente requerido para prevenir la anemia durante el embarazo. Fue identificado por vez primera en la levadura de cerveza hacia 1930 y fue extraído de la espinaca al año siguiente. Posteriormente fue sintetizado en 1946.

Actividades
Su presencia es imprescindible en la síntesis de eritrocitos y leucocitos. Participa como coenzima en el metabolismo de aminoácidos y nucleótidos. Su metabolismo está íntimamente ligado con el de la Vit.B12. Es sintetizado por las bacterias intestinales, y tiene mucho que ver en las mitosis celulares tanto de las plantas como en animales.
Su déficit produce anemia megaloblástica (contribuye a la formación de la hemoglobina), alteraciones de tipo gastrointestinal y neurológicas. Respecto a esto último, una de las consecuencias del déficit de ácido fólico es el defecto del cierre del tubo neural en los fetos que trae aparejado anencefalias, espina bífida o parálisis severas (ver dibujo). Sólo en U.S.A nacen anualmente alrededor de 2.500 niños con este defecto (Shaw G., 1995).



Si el feto sufre déficit de ácido fólico durante la gestación también puede padecer anemia megalobástica, ser prematuro o presentar bajo peso al nacer. La madre puede sufrir eclampsia, un proceso que cursa con hipertensión y albuminuria
El suministro de ácido fólico, vitamina B12 o vitamina B6 podrían disminuir los niveles en la circulación de homocisteína, un aminoácido vinculado al riesgo de enfermedad cardiovascular e infarto por su efecto deletéreo en vasos coronarios y en la estimulación de la agregación plquetaria (Refsum H. et al., 1998; Malinow M. et al., 1998). Sin embargo, los ensayos clínicos que revelen un beneficio del suministro de ácido fólico en estos casos es aún controvertido (Morgan S. et al., 1998).
Respecto al área de oncología, se ha sugerido que las dietas altas en folatos están asociadas con disminución del cáncer colo-rectal (uno de los tumores más freceuntes en adultos), siendo esa asociación más fuerte para el folato contenido en los alimentos que el proveniente de los suplementos (Van Guelpen B. et al., 2007). Sin embargo, un ensayo clínico randomizado, encontró que los suplementos con folato no reducen el riesgo de adenomas colorectales (Cole B. et al., 2007).
Un estudio prospectivo en 2006 que abarcó 81.922 suecos adultos encontró que dietas altas en folato proveniente de los alimentos fue asociada con un riesgo reducido de cáncer pancreático (Larsson S. et al., 2007). Otro caso controversial lo representa el cáncer de mama, donde unos estudios hablan de un efecto preventivo (Ericson U. et al., 2007) y otros no (Kim Y, 2006). Es interesante señalar que los folatos son importantes para la rápida división celular de células y tejidos (como sucede con células cancerígenas). Las drogas que interfieren con el metabolismo del folato son usadas para el tratamiento del cáncer, como es el caso del metrotexato. A estas drogas se les conoce como antifolatos.

A nivel cerebral los folatos pueden mejorar la memoria y agilidad mental, con 800 µg de ácido fólico diario. También habría mejorías en pacientes depresivos a partir de la toma de ácido fólico (Taylor M. et al., 2004). Finalmente, en el área sexual los folatos (en los hombres) contribuyen con la espermatogénesis, mientras que en las mujeres, participan de la maduración del ovocito, y de la implantación, siendo por ello necesarios en la dieta para evitar la infertilidad.

Dosis

La dosis para una madre encinta es de 4 mg diarios hasta la semana 12 de embarazo y de 0,4 mg. diarios hasta el 9° mes, evitando así este problema. Los cocimientos vegetales hacen perder gran cantidad de ácido fólico a los mismos, por lo que se recomiendan ingerirlos frescos.

En 1996, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos publicó las regulaciones requeridas para la adición de ácido fólico a panes enriquecidos, cereales, harinas, harina de maíz, pastas, arroz y otros productos a base de granos. Esta norma se hizo efectiva en 1998 y fue específicamente dirigida a reducir el riesgo de defectos del tubo neural en recién nacidos.

Es bien conocida la interacción entre la vitamina B12 (ver a continuación) y el ácido fólico. El suplemento de ácido fólico puede corregir la anemia asociada a deficiencia de vitamina B12; pero el ácido fólico no corrige los trastornos del sistema nervioso producidos por la deficiencia de vitamina B12. Por ende, los suplementos de ácido fólico no pueden exceder los 1000 microgramos por día, ya que enmascara los síntomas de la deficiencia de vitamina B12 (Scott J., 1999).

Efectos adversos

Generalmente es un producto bien tolerado. Las investigaciones sugieren que niveles altos pueden interferir con algunos tratamientos contra la malaria.

Vitamina B12 ó Cianocobalamina

Llamada así por poseer cobalto en su estructura química, esta vitamina abunda en lácteos, carne, pescados, mantequilla y quesos fermentados. No existe prácticamente en el reino vegetal (se postula que la *consuelda* y las algas *espirulina, nori y chlorella* tendrían pequeñísimas cantidades) por lo que suele ser el motivo de discusión en los regímenes vegetarianos. En la espirulina predominaría una forma inactiva de vitamina B12 no adecuada como fuente nutricia, y que además interfiere en la normal absorción de la auténtica vitamina B12.

En el *tempeh*, un subproducto fermentado a partir de la soja, existirían formas análogas de vitamina B12 (producidas por las bacterias durante la propia fermentación). La vitamina B12 de los productos lácteos parece absorberse mejor que la de la carne, quizás porque cuando ésta se cocina, la cianocobalamina se une con más fuerza a la proteína, lo cual le hace perder capacidad absortiva.

También las bacterias en el tracto intestinal humano fabrican vitamina B12 aunque su producción no es muy importante. Respecto a su descubrimiento, el químico Karl Folkers aisló en1948 la cianocobalamina a partir de hígado de vacuno, reconociéndola como el factor anti anemia perniciosa.

En 1962 Dorothy Crowfoot Hodgkin publicó la estructura de este compuesto habiéndola elucidado mediante difracción de rayos X. En base a estos hallazgos, en 1964 le concedieron el Premio Nobel de Química. Catorce años más tarde, en 1978, fue sintetizada por Albert Eschenmoser.

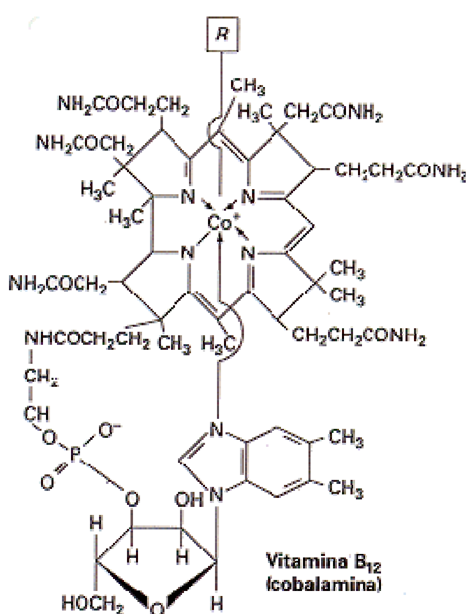
Actividades

Una vez incorporada al organismo, la vitamina B12 llega al estómago y forma allí un complejo con el factor intrínseco (proteína indispensable para su absorción) transportándola al intestino. Allí se une a los receptores de la mucosa del íleon para finalmente poderse absorber y pasar a la circulación.

La vitamina B12 interviene en la formación de los glóbulos rojos, en la síntesis de A.D.N, estimula el apetito y tiene acción neurotrófica. Se utiliza en anemias, ciáticas, anorexia, etc. La carencia de cobalamina o de sus derivados, metil y cianocobalamina, producen un déficit del transporte de metilos que incide negativamente en la síntesis de purinas (componentes del ADN) y por ende a una deficiencia en el proceso de multiplicación celular. Esta deficiencia afecta principalmente a la médula ósea, donde se genera la eritropoyesis, y por lo tanto conduce a la anemia megaloblástica o perniciosa.

Dosis

Los requerimientos diarios de un adulto varían entre 2 y 6 microgramos. No debe suministrarse a menores de 12 años ni a mujeres embarazadas o en lactancia, sin autorización médica. En estos casos puntuales se recomienda, para niños de 1 a 3 años: 0,7 mcg/día; niños de 4 a 6 años: 1mcg/día y niños de 7 a 10 años: 1,4 mcg/día. La mujer embarazada requiere 2,2 mcg/día y la mujer en período de lactancia, 2,6 mcg/día. Su ausencia produce anemia perniciosa, trastornos neurológicos, anorexia y diarrea.



Vitamina B_{12}
(cobalamina)

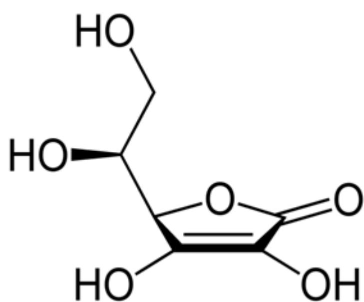
La vitamina B12 que aparece en los suplementos dietarios no precisa ir unida a las proteínas de los alimentos, de manera que su capacidad de absorción aumenta. Pero las personas que carecen de factor intrínseco y tienen alguna alteración gastrointestinal, no absorben bien la vitamina aún tomando suplementos. En estos raros casos, se procede a formas inyectables.

Hoy día se tiende a dar suplementos polivitamínicos más que vitaminas por separado, sobre todo a las personas mayores, ya que las vitaminas comparten muchos pasos metabólicos y dar una sola puede desequilibrar las demás. Los fármacos que pueden reducir su absorción son la cimetidina la neomicina y la trifluoperazina (González Gross M. et al., 2009).

Vitamina C ó Ácido ascórbico

La vitamina C es creada internamente por casi todos los organismos (a partir de la glucosa y en cuatro pasos), salvo los humanos, que constituyen una notable excepción. Ello es así porque el ser humano carece del gen que codifica la producción de la enzima L-glunolactona oxidasa, precisamente el cuarto eslabón de la cadena productiva.
En la historia de su descubrimiento intervinieron varios premios nóbeles. En 1937 se otorgó el premio Nobel de Química a Walter Haworth por su trabajo en la determinación de la estructura del ácido ascórbico, premio que fue compartido con Paul Karrer por su trabajo sobre las vitaminas), mientras que el premio Nobel de Medicina se otorgó a Albert von Szent-Gyorgyi Nagyrapolt por sus estudios acerca de las funciones biológicas del ácido ascórbico.
Entre las fuentes más importantes cabe consignar su abundancia en cítricos, perejil, repollo, pimentón o ají, brócoli, tomates, kiwi, acerola, papaya, frutillas, escaramujo o cinorrodon del rosal, grosellas, ajo, etc. La activación de fermentos por los factores climáticos (la vitamina C es muy termolábil) puede hacerle perder sus propiedades.

Actividades
Esta vitamina contribuye a una mejor absorción del hierro, es antioxidante y estimula la actividad inmunológica al actuar sobre los leucocitos, inmunoglobulinas y la formación de anticuerpos. Sin embargo, existen algunos estudios actuales que no confirman una utilidad en los cuadros de resfriados (Douglas R., 2005). La vitamina C interviene en la conversión de *prolina* en *hidroxiprolina* por lo que es fundamental en el mantenimiento del tejido colágeno de la piel (Packer L., 1997).
Participa con el desarrollo de dientes y encías, huesos y cartílagos. También interviene en la formación de las hormonas corticosteroides de las glándulas suprarrenales. Participa en la regeneración tisular debido a su poder antioxidante. En fumadores, los niveles sanguíneos de plomo disminuyen un 81% en promedio, cuando son suplementados con 1000 mg de vitamina C, mientras que 200 mg resultaron ser inefectivos, sugiriendo que la vitamina C en suplementos puede ser beneficiosa para reducir niveles de plomo en sangre (Padayatty S. et al, 2003).



Existen algunas referencias de utilidad en casos de autismo (Levi S. et al., 2005), mejoramiento de la calidad del semen (Akmal M. et al., 2006) así como en la reducción de complicaciones tras accidentes cerebrovasculares, pero esto último solo en forma de ácido dehidroascórbico, la principal forma de la vitamina C oxidada en el cuerpo (Bjelakovic G. et al, 2008). En 2007, la FDA de USA autorizó un ensayo de toxicidad fase I para determinar dosis seguras de vitamina C intravenosa, como posible tratamiento para el cáncer en pacientes que han agotado otras instancias de tratamientos convencionales (FDA, 2007; Satoh K. et al., 1997). Un metaanálisis que revisó metodológicamente varios ensayos clínicos, determinó la escasa actividad de la vitamina C en asma bronquial (Kaur B. et al., 2009).

Otro estudio demostró que la inyección directa de altas dosis de vitamina C reduce el peso y crecimiento del tumor en 50% en modelos de ratones con cáncer de ovario, cerebro y pancreático (Levine M. et al., 2008). Su ausencia determina el escorbuto, caracterizado por la aparición de pápulas perifoliculares hiperqueratósicas en las que los pelos se fragmentan y caen, hemorragias perifoliculares, hemorragias intraarticulares, púrpuras; encías sangrantes, flebotrombosis, debilidad general, mala cicatrización de heridas, y en cuadros muy complicados pueden aparecer ictericia, fiebre, edemas, shock y muerte.

Dosis

Para el ser humano, el requerimiento de vitamina C es 50 veces menor al del resto de los simios. Por ser hidrosoluble, su eliminación por el riñón es extremadamente eficaz, por lo que los excesos se pueden eliminar en menos de cuatro horas. Todo ello conlleva a que haya muy poco consenso que pueda determinar la cantidad mínima y la cantidad máxima requeridas de esta vitamina.

La ingesta diaria oscila entre 45 y 60 mg, aunque el premio Nobel Linus Pauling observó que pueden suministrarse megadosis (1 g ó 10 g) en caso de ser necesario sin observarse efectos colaterales (Higdon J, 2009). Los lactantes hasta seis meses requieren 30 mg. diarios y hasta el año de edad 35 mg. diarios.



La vitamina C que se consume puede tener un origen natural o ser sintética. Las naturales se dividen en *ácido ascórbico levógiro* y *ascorbato de sodio levógiro*, en tanto las sintéticas pueden ser obtenidas del petróleo.

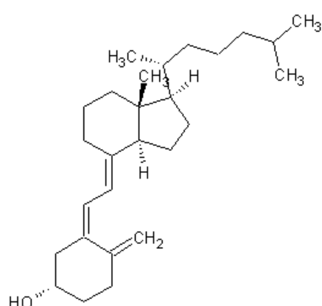
La ventaja más importante de la vitamina C sintética es su bajo precio (solo si es la levógira, pues suele venderse la dextrógira), en cambio sus desventajas radican en su baja efectividad y los efectos secundarios que conlleva el consumo de elementos minerales en reemplazo de vegetales.

Vitamina D

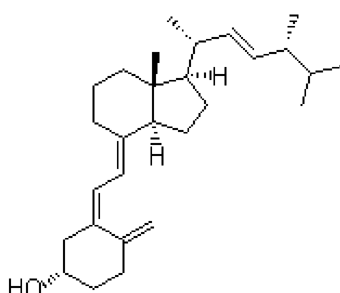
No se encuentra en su forma pura en los vegetales, salvo a través de sus provitaminas, como la D2 (deriva del ergosterol y se halla por ejemplo en levaduras, semillas de *cacao*, *hongos*, etc) o D3 *(aceite de palma)*. Esta última, también llamada *colecalciferol*, es la única que se encuentra en los animales superiores, encontrándose en la piel de los humanos por activación solar del 7-deshidroxicolecalciferol. Las provitaminas se encuentran también en los lácteos, yema de huevo, aceites de pescados grasos e hígado de atún, salmón y bacalao; se convierten en vitamina D a través de la acción solar.

La producción de vitamina D en la naturaleza, precisa de la presencia de rayos UV, incluso la vitamina D en alimentos comestibles es derivada en última instancia de organismos. En el caso de los peces, contienen vitamina D solo porque consumen algas del océano que pueden sintetizar la vitamina D en aguas bajas por la acción de los rayos UV.

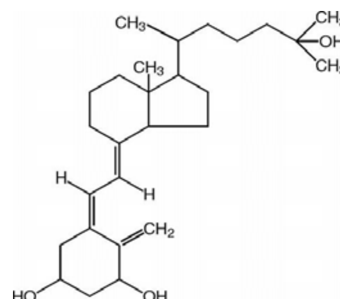
Los alimentos enriquecidos son la fuente dietética mayor de vitamina D. Por ejemplo, la leche en EE.UU. está fortificada con 10 microg (400 UI) de vitamina D por cuarto de galón (1,136 litros), de ahí que sea raro ver cuadros de raquitismo en ese país.
Los cereales para desayuno enriquecidos (3/4 de taza) contienen entre 1-2,5 microgramos por ración, mientras que la leche de soja enriquecida (1 taza) contiene de 1 a 2,55 microgramos por ración. Los hongos aportan alrededor de 2.700 U.I por ración (½ taza) de vitamina D2, siempre que hayan sido expuestos unos 5 minutos a rayos UV-B antes de ser cosechados. Ello adquiere relevancia ya que ésta es una de las pocas fuentes naturales de vitamina D para los vegetarianos.



Colecalciferol (D3)



Calciferol (D2)



Calcitriol

En cuanto a la historia del descubrimiento de esta vitamina, nos tenemos que situar en el año 1927 cuando Adolf Windaus, O Rosenheim,y T. Webster deducen que el ergosterol es probablemente la sustancia madre de la vitamina D en los alimentos. En 1931 F. Askew define la composición química de la forma de vitamina D encontrada en alimentos irradiados (ahora llamada ergocalciferol), derivada de la molécula precursora ergosterol. Finalmente en 1936 Windaus deduce la estructura química de la vitamina D_3 producida en piel (ahora conocida como colecalciferol), e identifica la estructura de su molécula madre, el 7-dehidrocolesterol.

Actividades
La forma activa de la vitamina D se conoce con el nombre de *calcitriol,* el cual es sintetizado a partir de vitamina D2 o D3 en ambos riñones. El resultado de su actuación es el mantenimiento de los niveles de calcio y fósforo en los huesos y en la sangre, bajo la asistencia de la hormona paratiroides y calcitonina.
La vitamina D participa en el desarrollo de dientes y huesos, en la asimilación del calcio y el fósforo, lo cual la hace indispensable en los trastornos de mineralización ósea. Por ello si la vitamina D falta, los huesos se debilitan y encurvan, produciéndose malformaciones irreversibles que dan origen al raquitismo (niños) u osteomalacia (adultos). La Vitamina D juega un rol importante en el mantenimiento orgánico a través de la regulación del calcio y fósforo en sangre, promoviendo la absorción intestinal de los mismos a partir de alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal. También inhibe la secreción de la Parathormona desde la glándula paratiroides.

La forma activa de la vitamina D (calcitriol) demostró poseer propiedades inmunológicas al unirse al receptor nuclear de vitamina D (VDR), el cual está presente y expresado en monocitos, macrófagos activados, celulas dendríticas, células asesinas o natural killers, células T y B (Yee Y, 2005). Además se ha observado que al activarse el VDR, genera una potente función antiproliferativa, pro-diferenciativa e inmunomoduladora, por lo que tiene en forma ambivalente, efectos inmunosupresores e inmunoestimuladores (Van Etten E, 2005; Nagpal S. et al., 2005; Lappe J. et al., 2007). Al respecto, un déficit de Vitamina D ha sido relacionado con una mayor incidencia de aparición de cáncer de colon (Grant W, 2002; Holick, 2004).



En los años 80, un equipo japonés de investigadores demostró que la 1,25-dihidroxivitamina D_3 puede inhibir el crecimiento de las células de la piel, lo cual la haría apta para el el tratamiento de la psoriasis. Siguiendo con estos hallazgos, otro equipo descubrió que la aplicación tópica de *calcitriol* luego de dos meses de tratamiento, genera mejorías significativas en lesiones psoriásicas, sin efectos secundarios perceptibles, en comparación con el grupo control tratado solamente con alquitrán de hulla (Holick M., 1994). En 1994, la FDA de EE.UU. aprobó el tratamiento local para la psoriasis basado en un análogo de la vitamina D, llamado *calcipotriol.*

Por otra parte, se ha vinculado a la vitamina D como una sustancia antienvejecimiento. En efecto, las personas que consumen buena cantidad de esta vitamina poseen telómeros (extremos de los cromosomas) más largos que las que no consumen. Hay que tener en cuenta que cuanto más largos son los telómeros, más joven biológicamente se mantiene el organismo.

Dosis

Los requerimientos diarios en los adultos oscilan entre 400 y 500 U.I. Una taza de leche enriquecida con vitamina D proporciona una cuarta parte de las necesidades diarias de esta vitamina para los adultos. Su déficit, como ya fue señalado, ocasiona raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos; mientras que su exceso produce anorexia e hipercalcemia con peligro de litiasis renal. Sus indicaciones son osteomalacia, raquitismo e insuficiencias renal y hepática.



Los suplementos de vitamina D pueden ser útiles para las personas mayores de 50 años ya que la habilidad de sus pieles de convertir la vitamina D a su forma activa, decrece con el correr de los años. Los riñones, que ayudan a convertir la vitamina D a su forma activa, tampoco trabajan a pleno cuando la gente es más anciana.

Debe tenerse en cuenta que la vitamina D que se encuentra en los suplementos y fórmulas infantiles es menos absorbida que la producida por el cuerpo naturalmente.

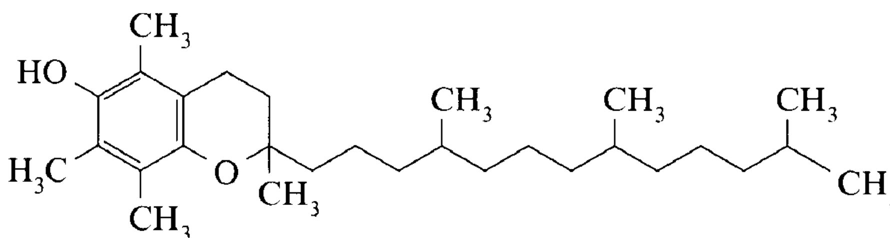
La Asociación Americana de Pediatría, aconseja la suplementación con 200 UI/día de vitamina D para recién nacidos. La Sociedad Pediátrica Canadiense recomienda tanto a mujeres embarazadas como a las que se encuentran en períodod de lactancia, la ingesta de 2.000 UI/día, y que todos los bebés alimentados exclusivamente con lactancia materna, sean suplementados con 400 UI/día.

De igual modo, los bebés que vivan sobre 55 grados de latitud, deben recibir 800 UI/día, en los meses de octubre hasta abril, o de abril a septiembre en el hemisferio sur (Soc. Ped. Canadiense, 2007). El uso de filtros solares con factor de protección 8, inhibe más del 95% de producción de la vitamina en la piel (Holick M., 2004). Para evitar la deficiencia de vitamina D los dermatólogos recomiendan la suplementación con el uso de bloqueadores solares

Efectos Adversos
No hay una dosis exacta de vitamina D que se considere segura a largo plazo, sin embargo consumos diarios cercanos a 60 microgramos (2400 U.I) en adultos sanos se consideran inocuos. Solo se han reportado casos de toxicidad por vitamina D (con hipercalcemia) cuando se consumen dosis por encima de 1.000 microgramos (40000 UI)/día (Vieth R, 1999; Thompson Healthcare, 2006). Si la toxicidad es severa, los niveles de calcio elevados pueden ser reducidos con corticoesteroides o bifosfonatos. En algunos casos el daño renal puede llegar a ser irreversible.

Vitamina E ó Tocoferol

La palabra *tocoferol* deriva del griego *thocos = llevar un niño adentro,* en alusión a su actividad protectora del embarazo. Esta vitamina (ver estructura más abajo) se encuentra en el germen de *trigo*, *nueces, aceites vegetales (girasol, palma, soja, sésamo, oliva)*, en la *lechuga*, *brócoli, espinaca*, semilla de *girasol,* parte verde de los *berros* y verduras de hoja. También en la levadura de cerveza. De los aceites vegetales, el de girasol es el que mayor concentración tiene (50-62 mg/100 g).



Actividades
Tiene funciones antioxidantes (evita la peroxidación lipídica), lo que hace que sea recomendada con este fin, junto al betacaroteno, la Vit C y el selenio. Protege la pared de los capilares, mantiene la piel saludable, regula el uso de oxígeno por el organismo, mejora la función sexual y en combinación con la vitamina A, se prescribe en los casos de displasia mamaria. Al evitar la oxidación de proteínas plasmáticas (en especial LDL) colabora en la prevención del desarrollo de placas de ateroma. De ahí su utilidad en casos de hiperlipidemias y antecedentes de colesterol elevado.
Los pacientes que presentan dificultades en la absorbción de grasas requieren suplementos de vitamina E ya que es muy importante esta vitamina en los procesos de absorción del tracto gastrointestinal.

En presencia de fibrosis quística, pacientes con resecciones quirúrgicas amplias de intestino o estómago, individuos que tienen incapacidad de absorción de grasas o aquellos que sufren colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn, requieren por lo general un suplemento de vitamina E.
Su deficiencia produce pelagra, disminución de los reflejos, incoordinación muscular, trastornos retinianos (ceguera nocturna) y anemia hemolítica. Los pacientes hipertensos deben tener precaución con el consumo excesivo de esta vitamina.

Dosis
Se recomiendan en el adulto 15 a 30 U.I diarias. Se suele recomendar la forma *dextro alfa-tocoferol* o "vitamina E natural" ya que se considera mucho más eficiente que las otras formas (incluso la *levo alfa-tocoferol).*

Vitamina F

Es integrante de los ácidos grasos esenciales, soliendo estar en combinación con la vitamina E. Se trata de ácidos grasos insaturados que el organismo no puede sintetizar, e intervienen en la síntesis de ácidos grasos de cadena carbonada mayor, fundamentales para el crecimiento orgánico. Conocidas como aceites Omega se encuentran presentes en las semillas de *lino (ácido alfa linolénico), chía, prímula* y *borraja (ácido gama-linolénico).* Otra fuente importante son los pescados (*ácidos alfa-linolénico*). Su carencia produce lesiones en la piel (acantosis, eczemas, dermatitis). Por este motivo se suelen indicar en psoriasis. No nos explayaremos en ellos porque ya han sido vistos con amplitud en capítulos anteriores.

Vitamina K ó Fitomenadiona

Deriva de la 2-metilnaftoquinona. Caracteriza por ser lipofílica (soluble en lípidos) e hidrofóbica (insoluble en agua). La Vitamina k1(filoquinona) es la mayor forma dietaria de la vitamina. Una variedad de ella es la vitamina K2 (menaquinona), normalmente producida por bacterias intestinales, por ejemplo *Escherichia coli* (Bentley R., 1982). En cambio, la vitamina K3 (menadinona) ya es un producto sintético. La vitamina K fue descubierta en 1935 por el danés Henrik Dam cuando experimentaba la cura de unos pollos que morían por hemorragias al privarles de grasa en la dieta.
Sin embargo, cuando les suministraba colesterol, las hemorragias continuaban. De ahí que pensó que junto a la quita de grasas dietarias, se estaba sacando también alguna sustancia que intervenía en la coagulación sanguínea. Dam luego observó que los pollos mejoraban cuando se les suministraba alfalfa. Edward Doisy, de la Universidad de San Luis en EE.UU, colaboró en la elucidación estructural de la vitamina K obtenida de la alfalfa (ver foto). Estos hallazgos les valieron compartir el premio Nobel de Medicina en 1943. El nombre dado ("K") se obtuvo de la primera letra alemana con la que se escribe coagulación.



La vitamina K se obtiene principalmente de la *alfalfa,* y abunda además en las verduras de hoja verde oscura (espinaca, lechuga, perejil, col rizada, brócoli, col de Bruselas), aguacate, germen de trigo, zanahorias, papas, carnes, leche de vaca, huevos, productos de soja y algunos aceites vegetales (soja y oliva). En pequeñas cantidades la hallamos en cereales y frutas (kiwi, cambur o bananas). Dos cucharadas de perejil contienen un 153% de la cantidad recomendada de Vitamina K, al igual que el aceite de oliva, que posee considerables cantidades.

Actividades
La Vitamina K participa de la carboxilación de ciertos residuos glutámicos de proteínas que forman residuos gamma-carboxiglutamatos (abreviado como Gla-residuos). Estos residuos Gla participan de la coagulación de la sangre generando protrombina (factor II), Factores VII, IX, X, proteína C, proteína S y proteína (Stenflo J. et al., 1974; Mann K, 1999). También del metabolismo óseo a través de la producción de osteocalcina, también llamada proteína-Gla ósea y proteína Gla de la matriz (Price P., 1988).
La alta propensión del recién nacido a presentar hemorragias por deficiencia de vitamina K obedece a que nacen con una reserva muy baja de la misma, ya que no atrevieza fácilmente la placenta y a que la leche materna es una fuente muy pobre en esta vitamina. Por lo tanto, y de manera preventiva, se suministra vitamina K a los recién nacidos.

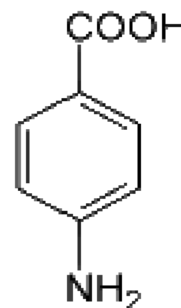
Dosis
Sus requerimientos diarios son de 50 a 140 microgramos diarios y su deficiencia causa hemorragias por alterar el mecanismo de la coagulación (interviene en la formación de protrombina y de diversos factores de la coagulación).

Efectos Adversos
Generalmente es bien tolerada, no reportándose toxicidad en las dosis usuales. En cambio, muy altas dosis la han relacionado con casos de carcinogenicidad.

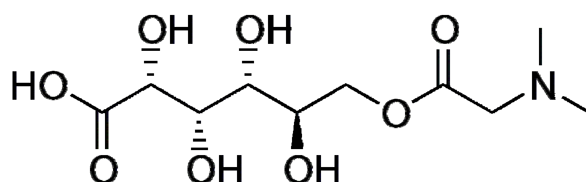
Vitaminoides

Dentro del grupo de *V itaminoides* encontramos sustancias que sin ser vitaminas en el estricto sentido de la palabra, se comportan como tales:

- **Vitamina B10** *ó* **PABA:** Conocida como *ácido paraaminobenzoico,* está presente en *cacahuetes*, *germen* de *trigo*, *lechuga* y *papas* entre otros. Resulta útil en la pigmentación capilar, siendo también esencial para el metabolismo de algunas bacterias; en cambio no es esencial para el metabolismo de los seres humanos. En cosmética se emplea en productos de protección solar, en tanto en su forma de sal potásica, se indica en algunos trastornos fibróticos de la piel.



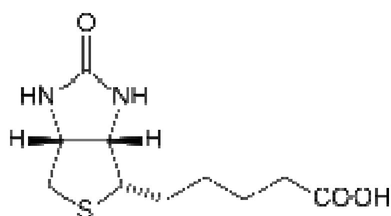
- **Vitamina B15 ó ácido pangámico:** Se halla presente en: *levadura de cerveza, germen de trigo, semillas de sésamo y calabaza,* y en los *salvados de arroz, cebada y centeno.* Resulta útil en cuadros de anoxia celular al incrementar el potencial oxigenador de los tejidos. Contribuye a la protección hepática al ser un agente transmetilador, contribuye con la neutralización de toxinas, con la síntesis de proteínas, con la estimulación del sistema inmunológico, y a reducir los niveles de colesterol sanguíneo elevados. Se le atribuyen además propiedades energizantes, antiasmáticas y neutralizadoras del deseo de alcohol en pacientes con alcoholismo.





- **Vitamina B4 ó Adenina:** La adenina es una de las cinco bases nitrogenadas que forman parte de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y que deriva de la purina. La podemos encontrar principalmente en el *arroz* y *levadura de cerveza*. En la bibliografía antigua, la adenina fue alguna vez llamada vitamina B4 (por eso la incluimos aquí); sin embargo, hoy no se la considera una verdadera vitamina.

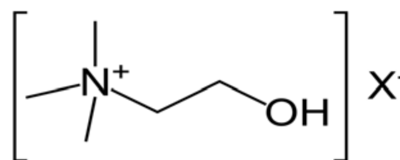
- **Biotina ó Vitamina B8 / B7:** Es un vitaminaoide estable al calor, soluble en agua, alcohol y susceptible a la oxidación. Interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, aminoácidos y purinas. Es importante como cofactor en la catálisis de reacciones metabólicas esenciales para sintetizar ácidos grasos, en la gluconeogénesis y en el metabolismo del aminoácido leucina. Participa activamente en varias secuencias del ciclo de Krebs para obtención de energía celular.



Por lo general, la biotina se encuentra formando compuestos en las plantas, siendo muy útil en los humanos en el crecimiento normal, en el desarrollo de la piel, faneras, nervios y médula ósea. Se encuentra presente en vísceras animales, *yema de huevo, lechuga, coliflor, papas, nueces, almendras, guisantes, pescado, pollo, jalea real* y en la *levadura de cerveza*.

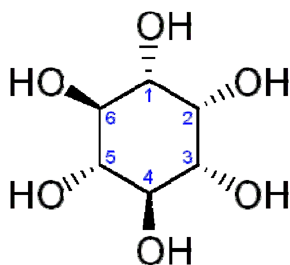
La deficiencia es extremadamente rara, ya que una bacteria intestinal puede producirla en hasta el 50% del requerimiento diario (Clercq Pierre J, 1997). Respecto a esto último, la DDR rondaría los 200-300 µg diarios. En medicina tiene empleo en casos de dermatitis, eczemas, para el fortalecimiento capilar (a pesar de la popularidad de esta indicación, aún no ha sido suficientemente comprobada), seborrea y como estimulante en cuadros depresivos. Hay tres formas de biotina: biotina libre (la única útil para los seres humanos), biocitina (e-biotina-L-Lisina) y dos sulfóxidos: L y D de la biotina (Campbell R., 2006).

- **Colina.** Es vital para la actividad cardiovascular y cerebral, y para la conformación y funcionamiento de las membranas celulares Forma parte del neurotrasmisor acetilcolina y de la fosfatidilcolina (fosfolípido integrante de la membrana plasmática de todas las células).
  En los alimentos está presente en forma de fosfatidilcolina (la mejor fuente aprovechable de colina) en el *hígado de ternera,* en las *yemas de huevo,* el *germen de trigo,* la *soja,* el *centeno,* el *maíz,* etc.

  En la soja es uno de los componentes naturales de la *lecitina,* y participa junto al *inositol* en el metabolismo de las grasas. En su forma libre, la colina se encuentra en la *lechuga, cacahuetes, semillas de girasol* y *coliflor*.
  La colina fue descubierta en 1862 por Andreas Strecker siendo luego sintetizada por en 1866. En 1998 fue clasificada como un nutriente esencial en USA por la Food and Nutrition Board del Institute of Medicine, estableciéndose sus necesidades. En ese país la Food and Drug Administration (FDA) obliga a que las fórmulas infantiles estén elaboradas de leche de vaca que contenga colina.

- **Inositol:** No se considera un nutriente esencial en la dieta humana, hallándose principalmente en forma de fibra, como *ácido pítico* o *fosfato de inositol.* Bajo la acción de ciertas bacterias intestinales se produce la liberación de inositol a partir del ácido pítico. Entre las fuentes alimenticias de inositol hallamos los cítricos, los granos enteros, las nueces, las semillas y las legumbres. La ingesta diaria de una persona promedio ronda los 1.000 miligramos. Si bien no se han asociado síntomas precisos a la deficiencia de inositol, se sabe que -al igual que la colina- ejerce un efecto lipotrópico, promoviendo la emigración de grasas del tejido hepático. Por este motivo, su acción es de importancia crítica dado que la acumulación de tejido adiposo en el hígado puede producir no solo hígado graso sino también cirrosis.

  El inositol interactúa con otros "donantes de metilos" tales como la *cobalamina*, la *colina*, la *lecitina* y el *ácido fólico*. Por otra parte, es necesario para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso y los músculos. Se le atribuyen además, propiedades antitumorales y antidepresivas (Taylor M. et al, 2008). Comercialmente se vende bajo la forma de *monofosfato de inositol*, siendo usado principalmente en casos de desórdenes hepáticos, depresión, ataques de pánico y diabetes. También en casos de esquizofrenia (Levine J., 1997).

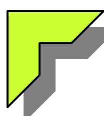
Las DDR (Dosis Diarias Recomendadas) en casos de afecciones hepáticas es de 100 a 500 miligramos diarios. Para el tratamiento de la depresión y los ataques de pánico, la dosis alcanza los 1.200 miligramos diarios aproximadamente. Para el tratamiento de la diabetes, se recomienda el consumo de dosis de 1.000 a 2.000 miligramos al día. Es un producto bien tolerado, no habiéndose documentado efectos secundarios ni interacciones con nutrientes o drogas.

Referencias

- Akmal M, Qadri J, Al-Waili N, Thangal S, Haq A, Saloom K (2006). Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *J Med Food* 9 (3): 440–2.
- Alonso J. (2007). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Rep. Argentina. 1ª reimpresión.
- Anderson R. (2007). Prescribing antioxidants. In: Rakel D, ed. *Integrative Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. Chap 103.
- Bentley, R, Meganathan, R. (1982). Biosynthesis of Vitamin K (menaquinone) in Bacteria, *Bacteriological Reviews* 46(3):241-280. Review.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C (2008). Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD007176
- Borman, S. (2000). *Chem Eng. News*. 78: 39.
- Bruneton J. (1993). *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales. Technique et Documentation.* Lavoisier, París.
- Campbell R. Keith (2006). A Critical Review of Chromium Picolinate and Biotin. U.S. Pharmacist 31 (11).
- Canner P., Berge K., Wenger N. et *al.* (1986). Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.*, 8(6): 1245-1255.
- Chapman M, Assmann G, Fruchart J, Sheperd J, Sirtori C. (2004). Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid - a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Cur Med Res Opin.*, 20(8): 1253-68.
- Clercq Pierre J. de (1997). Biotin: A Timeless Challenge for Total Synthesis. *Chemical Review* 97: 1755-1792.
- Cole B, Baron J, Sandler R et al. (2007). Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 297 (21): 2351–9.
- Douglas R, Hemilä H (2005). Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold. *PLoS Medicine* 2 (6): e168.
- Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E (2007). High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr* 86 (2): 434–43.
- "FDA OKs vitamin C trial for cancer". Physorg.com. January 12, 2007. http://www.physorg.com/news87833644.html. Retrieved on 2007-04-06.
- Gass, J. (1973). Nictonic Acid Maculopathy. *Am. J. Opthamology*, 76: 500-10.
- González Gross M, Sola R, Castillo M (2002). Aspectos nutricionales de la vitamina B_{12}. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. España.
- Grant W (2002). An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94 (6): 1867-75.
- Hamrick I, Counts S. (2008). Vitamin and mineral supplements. *Wellness and Prevention*. 35(4): 729-747.

- Higdon J, (2007). Pantothenic Acid. Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute. Nutrient Data Products and Services, Nutrient Data : Reports by Single Nutrients.
- Higdon J. (2009). Linus Pauling Institute Recommendations. Oregon State University, USA.
- Holick M. (1994). Vitamin D: new horizons for the 21st century. Department of Medicine, Boston University Medical Center, MA 02118. *Am J Clin Nutr*. 60(4):619-30.
- Holick M (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *American J Clinical Nutrition* 80 (6): 1678S-1688S.
- http://es.wikipedia.org/wiki/Vitamina_B3 (revisado el 8 de agosto de 2009).
- Kim Y (2006). Does a high folate intake increase the risk of breast cancer?. *Nutr Rev* 64 (10 Pt 1): 468–75.
- Lappe J, Travers-Gustafson D, Davies K, Recker R, Heaney R. (2007). Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 85 (6): 1586-91.
- Larsson S, Håkansson N, Giovannucci E, Wolk A (2006). Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst* 98 (6): 407–13.
- Leung L (1995). Pantothenic acid deficiency as the pathogenesis of acne vulgaris. *Med Hypotheses* 44 (6): 490-2.
- Levine J. (1997). Controlled trials of inositol in psychiatry. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7 (2): 147-55.
- Levine M. et al. (2008). Procedings of the Nacional Academy of Sicences.
- Levy S, Hyman S (2005). Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 11 (2): 131–42.
- Lonsdale D, Shamberger R, Audhya T (2002). Treatment of autism spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a pilot study. *Neuro Endocrinol. Lett* 23 (4): 303-8.
- Malinow M, Duell P, Hess D, Anderson P, Kruger W, Phillipson B, Gluckman R, Block P, Upson B (1998). Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *New England J Medicine* 338 (15): 1009-15.
- Mann K (1999). Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb. Haemost.* 82 (2): 165-74
- Martínez Martínez A. (2003). Carotenoides. Facultad de Antioquia, Medellín (Colombia). Facultad de Química farmacéutica. Curso on line.
- Mason J (2007). Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 237.
- Mittal M., Florin T., Perrone J., Delgado J., Osterhoudt K. (2007). Toxicity From the Use of Niacin to Beat Urine Drug Screening. *Ann Emerg Med*. Apr 4.
- Morgan S, Baggott J, Lee J, Alarcon G (1998). Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: Implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 25 (3): 441-6.
- Nagpal S, Songqing N and Radhakrishnan R (2005) Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Endocrine Reviews* 26 (5): 662-687.
- Padayatty S, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta S, Levine M (2003). Vitamin C as an Antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 22 (1): 18–35.
- Packer, L. (1997). Vitamin C and redox cycling antioxidants. In: Packer L, F. J. (Ed). Vitamin C in health and disease, Marcel Dekker Inc, New York.

- Price P. (1988). Role of vitamin-K-dependent proteins in bone metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 8: 565-83.
- Refsum H, Ueland P, Nygard O, Vollset S (1998). Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine* 49 (1): 31-62.
- Satoh K, Sakagami H. (1997). Effect of metal ions on radical intensity and cytotoxic activity of ascorbate. *Anticancer Res* 17:1125–1129.
- Scott J (1999). Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc*. 2 (58): 441-8.
- Shaw G, Schaffer D, Velie E, Morland K, Harris J (1995). Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 6 (3): 219-226.
- Sociedad de Pediatría Canadiense (2007). Canadian mothers and babies don't get enough vitamin D. Canadian Paediatric Society Recommendation
- Stahmann K, Revuelta J and Seulberger H. (2000). Three biotechnical processes using *Ashbya gossypii, Candida famata*, or *Bacillus subtilis* compete with chemical riboflavin production. *Appl Microbiol Biotechnol* 53 (5): 509-516.
- Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. (1974). Vitamin K-dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 71: 2730-3.
- Taylor M, Carney S, Goodwin G, Geddes J. (2004). Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 18 (2): 251-6.
- Taylor M, Wilder H, Bhagwagar Z, Geddes J. (2008). Inositol para trastornos depresivos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número* 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd.
- Thompson Healthcare (2006). Vitamin D The Physicians Desk Reference.
- Van Etten E, Mathieu C. (2005). Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts.. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 97 (1-2): 93-101.
- Van Guelpen B (2007). Folate in colorectal cancer, prostate cancer and cardiovascular disease. *Scand J Clin Lab Invest* 67 (5): 459–73.
- Vieth R (1999). Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 69 (5): 842-56.
- Yee Y, Chintalacharuvu S, Lu J, Nagpal S. (2005). Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer. *Mini Rev Med Chem*. 5 (8): 761-78



Alimentos Funcionales y Nutracéuticos



Carotenoides

Se trata de compuestos tetraterpéncos (con 40 carbonos) con propiedades colorantes (entre el amarillo y el rojo). La mayoría son solubles en solventes apolares (éter etílico, benceno, cloroformo, acetona, acetato de etilo) e insolubles en agua (se comportan como lípidos). Se emplean en alimentación para darles mayor coloración a huevos y carnes de aves. Tienen una amplia distribución en todo el reino vegetal, siendo importantes aquellos que se presentan como precursores de la vitamina A. Al respecto, los animales son incapaces de sintetizar carotenoides y deben obtenerlos a través de su dieta, siendo estos compuestos importantes por su función biológica como pro-vitamina A.

Entre las especies que los contienen destacan los estigmas del *azafrán (Crocus sativus),* cápsulas del *achiote (Bixa orellana),* los del fruto de la *cayena (Capsicum spp.), etc.* Muchos de ellos figuran en los códigos alimentarios, como es el caso del *achiote* (E-160b) o el de la *cayena* (E-160c). También podemos hallar carotenoides en bacterias, en invertebrados marinos como las esponjas, estrellas, pepinos y erizos de mar, y en escasa cantidad en animales como es el caso de la yema de huevo, las plumas del flamenco que contienen *cantaxantina,* o el color rosado del salmón y el rojizo de las langostas de mar.

Aunque no se conoce fehacientemente la función de los carotenoides en las plantas, se sugiere que por proveer de colores a tejidos y órganos importantes para la reproducción vegetal (flores y frutos), servirían como factor atraedor de insectos polinizadores. Ha de tenerse en cuenta que los carotenoides junto con los flavonoides y la clorofila, son los pigmentos vegetales más distribuídos.

Por otro lado, su capacidad de absorber radiaciones en el espectro visible, podrían ser factores importantes en procesos como la fotosíntesis. La estructura química de estos compuestos, en especial sus dobles enlaces conjugados, tienen particular ingerencia en la tonalidad que exponen. A mayor cantidad de enlaces dobles conjugados, la longitud de onda de la luz absorbida también se incrementa, dando al compuesto una apariencia más rojiza.
Por ejemplo, el *fitoeno* (compuesto precursor en la síntesis de carotenoides) posee únicamente tres enlaces dobles conjugados, absorbiendo luz en el rango ultravioleta y apareciendo por ello incoloro a la vista. Por el contrario, el *licopeno*, (le da el color rojo al tomate) contiene 11 enlaces dobles conjugados.
Se conocen más de 700 carotenoides, pudiéndolos encontrar en forma libre, como ésteres de ácidos grasos o más raramente como glicósidos (por ejemplo la *crocina* del azafrán). En las plantas, los carotenoides se ubican preferencialmente en las partes aéreas como ser hojas, tallos y flores, así como en frutos (por ejemplo tomate, pimentón, etc.), y en menor proporción en raíces (por ejemplo la zanahoria).
Al ser los carotenoides en su mayoría solubles en solventes apolares; y debido a que se deben extraer de tejidos frescos (con un alto contenido hídrico) la extracción de los mismos no es tan simple siendo conveniente eliminar el agua. Para ello se recomienda deshidratar los tejidos con etanol o metanol a ebullición seguido de filtración. El tejido deshidratado se puede entonces extraer con un solvente apolar. Una alternativa a este proceso de deshidratación es la liofilización, la cual resulta ventajosa porque se realiza a baja temperatura y al vacío, eliminando la posibilidad de degradación por altas temperaturas y presencia de aire.
Desde el punto de vista médico los carotenoides cumplen importantes funciones en la prevención y atención de muchas patologías, actuando de manera particular por sus efectos antioxidantes. Más adelante se hablará de cada uno en particular, pero en líneas generales, el conjunto de carotenoides guarda estrecha relación con la protección cardiovascular y con efectos antitumorales (Omenn G. et al., 1996; Kritchevsky S, 1999; Palace V. et al., 1999).

Clasificación

Los carotenoides se clasifican en dos grupos:

a) ***Carotenos:*** solo contienen carbono e hidrógeno (por ejemplo el ß-caroteno, el licopeno, etc.).
b) ***Xantófilas:*** contienen carbono, hidrógeno y además oxígeno (por ejemplo la luteína). Las xantófilas, a diferencia de algunos carotenos, carecen prácticamente de la capacidad para convertirse en vitamina A.

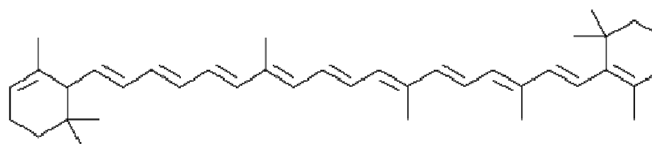
En general para los carotenos se usa el sufijo *caroteno (alfa-caroteno, beta-caroteno)*, y para las xantófilas el sufijo *ina (luteína)*. Tradicionalmente, los carotenoides se nombraron en función de la fuente de la que se aislaron por primera vez. Así, el término *caroteno* proviene del nombre científico de la zanahoria *(Daucus carota* L.), mientras que los pigmentos aislados del pensamiento *(Viola tricolor* L.) y algunas algas del género Fucus se denominaron *violaxantina* y *fucoxantina*, respectivamente.

Es importante señalar que mientras más fuerte sea la intensidad del color, mayor será el contenido de carotenoides en los alimentos. Por ejemplo, en las hortalizas de hoja, el *beta caroteno* es el carotenoide predominante. Las frutas y hortalizas anaranjadas como las zanahorias, mangos, ñame o calabaza, tienen elevadas concentraciones de beta caroteno, no obstante ello, predominan otros carotenoides precursores de la vitamina A.
Por su parte, las hortalizas amarillas tienen mayor concentración de carotenoides amarillos (xantofilas). Las frutas y hortalizas rojas y moradas, como el tomate, jitomate, la col morada, las bayas rojas y las ciruelas, contienen en su mayoría carotenoides que no están relacionados con la vitamina A. Las legumbres, los cereales y las semillas son también fuentes importantes de carotenoides. Los carotenoides se encuentran también en varios alimentos de origen animal, como el salmón, la yema de huevo, los mariscos, la leche y el pollo.
El jugo de zanahoria y las "bebidas verdes" preparadas con verduras, hojas de cebada deshidratada o pasto de trigo, contienen también distintos carotenoides.

Betacaroteno

Es el carotenoide más conocido y numeroso (25-30% del total), el cual se convierte en el intestino en dos moléculas de vitamina A. Esta capacidad de conversión vitamínica es exclusiva de algunos carotenos, no teniendo relación directa con su potencial antioxidante.
Las fuentes de betacaroteno más importantes son las zanahorias, la calabaza, la batata o camote, el melón, el calabacín, el melón cantalupo, la toronja, el albaricoque, el brócoli, la espinaca y la mayoría de las hortalizas de hoja verde. Su estructura (ver abajo) fue determinada en 1930 por Paul Karrer, trabajo que le valió el Premio Nobel de Química. Ésta fue la primera vez en la historia en la que la estructura de una vitamina o pro-vitamina era identificada.





Los betacarotenos se comportan como agentes antioxidantes, atrapadores de radicales libres y moléculas de oxígeno libre. El espectro de absorción del β-caroteno muestra dos picos de absorción entre los 400 nm y 500 nm, correspondiente al azul y verde, por lo que la luz roja-anaranjada-amarilla que refleja le proporciona su color característico.

En diferentes ensayos han demostrado su capacidad preventiva contra el cáncer de pulmón, al producir un efecto protector en la defensa sobre la pared epitelial (Cooper D. et al., 1999). Algunos autores confirman incluso su efecto de reversión sobre células ya sensibilizadas a tumores, por lo que podrían influir en la reducción del tamaño de los mismos (Gerster H, 1993).

Efectos Adversos

Un consumo alto de carotenos puede hacer que la piel adquiera un tono amarillento-anaranjado ("carotenodermia"), siendo a veces buscado dicho efecto para tonalizar o broncear la piel en verano. Por otra parte no es conveniente en el caso de los fumadores, utilizar suplementos de beta caroteno sintético, ya que dos estudios doble ciego demostraron que dichos suplementos pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores. Además, tres de cuatro estudios observaron pequeños aumentos en el riesgo de enfermedad cardiaca en las personas que tomaron beta caroteno sintético en comparación con las que tomaron un placebo.

Dosis

Algunos médicos recomiendan a la mayoría de las personas un suplemento máximo de 25,000 UI (15 mg) al día de beta caroteno natural. El beta caroteno sintético está disponible como suplemento. También existen suplementos de mezclas de carotenos (que incluyen la forma natural de beta caroteno), derivados de aceite de palma, algas o aceite de zanahoria.

Vale la pena aclarar que se desconoce si las personas que consumen una dieta rica en frutas y verduras pueden obtener algún beneficio adicional con un suplemento que contenga una mezcla de carotenos. En la farmacopea de numerosos países se utiliza como protector de la radiación ultravioleta tomado por vía oral.

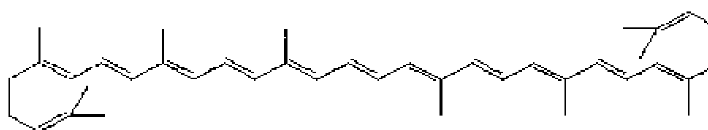
Licopeno

Este carotenoide es responsable del color rojo de algunas verduras y frutas. A diferencia del beta-caroteno, no puede convertirse en vitamina A en el organismo humano, lo que no impide que posea unas propiedades antioxidante muy elevadas, incluso superando al propio betacaroteno. Al respecto, el consumo de tomate demostró experimentalmente una disminución en la susceptibilidad a la oxidación de microsomas hepáticos y del HDL-colesterol, bajo inducción con $Fe2+$/ascorbato (Ortiz H. et al., 2003).



El Licopeno representa aproximadamente el 86– 90% de los carotenoides que se encuentran en un tomate maduro (83% corresponden a licopeno y 3-7% al beta-caroteno). También está presente en los derivados del tomate, tales como salsas, tomate frito, tomate triturado, ketchup, zumos). Aunque dicha hortaliza es la mayor fuente de licopeno, también lo son otras verduras y frutas que presentan colores intensos como la sandía, la papaya, el albaricoque o el pomelo rosado. Incluso algunos hongos son buena fuente de licopeno.

Existen factores que afectan su asimilación en el organismo, como su madurez, las distintas variedades o la forma de cocinarlo, todos influyentes en la cantidad y el grado de aprovechamiento del licopeno. La cantidad de licopeno (ver estructura más abajo) en los tomates de ensalada es de alrededor de 3.000 µg/100 g y en los "tipo pera" puede llegar a alcanzar diez veces esa cifra. Hoy día es posible obtener por ingeniería genética, tomates que contienen más de tres veces la cantidad de licopeno que el resto de los tomates.



Licopeno: estructura química

De forma general, el contenido de licopeno es menor en los tomates cultivados en invernadero, en cualquier estación, que en los tomates producidos al aire libre durante el verano. Asimismo, el contenido de licopeno es menor en frutos que se recolectan verdes y maduran en almacén, en comparación con los frutos madurados en la tomatera.

La absorción intestinal del licopeno es mucho mejor (hasta 2,5 veces mayor) si se consume en productos sometidos al calor, como las salsas. De esta forma la asimilación es mayor que si se consumiera como alimento natural o jugo, debido a que el licopeno se absorbe mejor a través de las grasas y aceites por su liposolubilidad y a que, con temperaturas altas, se rompen las paredes celulares del fruto, que son las que dificultan la absorción del licopeno (Gartner C. et al., 1999).

Una vez ingresado al organismo, el licopeno alcanza las concentraciones más elevadas en el tejido prostático. Un elevado consumo de licopeno se ha relacionado con la prevención de algunos tipos de cáncer, precisamente el de próstata, así como en otros carcinomas: pulmón y tracto digestivo (Franceschi S., 1994; Key T. et al., 1997, Michaud D. et al., 2000).

El licopeno además, desarrolla propiedades protectoras cardiovasculares, reductoras de la oxidación del LDL-colesterol y preventivas del síndrome de degeneración macular, principal causa de ceguera en la gente mayor de 65 años (Mares Perlman J. et al., 1995; Awargal S. et al., 1998; Maruyama C. et al., 2001).

Diferentes estudios han demostrado que el consumo de tomates y/o de sus productos derivados (principalmente salsa de tomate) está asociado a una reducción del cáncer de próstata, logrando disminuir un 10.77% los niveles de PSA (Antígeno Prostático Específico) en 43 pacientes (entre 45-75 años) con hiperplasia benigna prostática sometidos a una dieta diaria con 50 gr de salsa de tomate una vez al día durante 10 semanas consecutivas (Edinger M. & Koff W., 2006).

Un estudio previo realizado por investigadores de Harvard sobre una población de 48.000 individuos y que demandó seis años de estudio, reveló que el consumo de licopeno reduce en un 45% las posibilidades de desarrollar cáncer prostático, al ser incluido en la dieta por lo menos en 10 raciones semanales de tomate o subproductos de éste (Norrish A. et al., 2000).
Entre los mecanismos de acción antitumoral del licopeno, se menciona su actividad antioxidante, inhibición de la progresión del ciclo celular en la mitosis de células tumorales, incremento de la apoptosis o muerte celular programada (para células tumorales), inhibición de la exprsión de la interleukina-6, inhibición de la activación de andrógenos, etc (Gann P. et al., 1999; Wertz K. et al., 2004).
En un estudio que evaluó hepatotoxicidad en ratas, se pudo demostrar que los extractos totales del tomate, pero no su licopeno aislado, ejercen efectos protectores en el hepatocito sometido a injuria por tetracloruro de carbono (Kim Y. et al., 2004). Los resultados de un ensayo doble ciego preliminar insinúan que los suplementos de licopeno podrían ayudar a prevenir la preeclampsia (una complicación peligrosa del embarazo) así como el retardo en el crecimiento intrauterino del feto (Sharma J. et al., 2003).

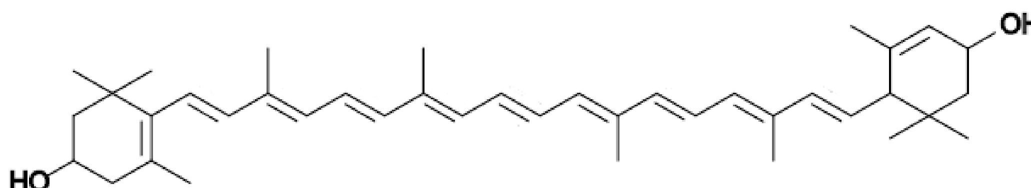
Efectos Adversos
No se han descrito problemas de toxicidad ante incrementos en la ingesta diaria de licopeno, salvo la presencia de carotenodermia (aumento del tinte de la piel).

Dosis
La dosis óptima para el licopeno no se ha establecido, pero la cantidad que se encontró útil en los estudios, generalmente se halla en el rango de los 4-6.5 mg diarios.
Su obtención por síntesis química aún no está totalmente establecida y, a diferencia de otros carotenoides como el β-caroteno producido a gran escala por síntesis, el licopeno se obtiene fundamentalmente a partir de fuentes naturales, hongos y muy especialmente tomates. Sin embargo, los sistemas de extracción aún son costosos y el licopeno presenta una baja estabilidad, lo que ha limitado su utilización como colorante alimenticio.El código alimentario asignado por la Unión Europea a esta sustancia es E-160d.

Luteína y Zeaxantina

Ambos carotenoides se encuentran en el ser humano, en la retina y en la región macular (la *luteína* en ambas y la *zeaxantina* sólo en la región macular). Su deficiencia se relaciona precisamente con la degeneración macular, actuando mayormente por sus cualidades antioxidantes (Landrum J, 1997; Chiu C. et al., 2009). Un reciente ensayo clínico contrastado vs placebo, revela que la luteína mejora significativamente la fatiga visual (Yagi A. et al., 2009).
La *luteína* es la xantofila más abundante (40-45 %) aunque como ya fuera dicho, se encuentra en menor proporción que el betacaroteno (Britton G. et al., 1997). Este pigmento de color amarillento, derivado dihidroxilado del α-caroteno, lo hallamos en pimientos rojos, coles, repollo, lechuga, espinacas, maíz, mostaza y yemas de huevo.

También se hace presente en la leche materna, en concentraciones hasta cuatro veces superiores al de las leches comerciales para niños (Bettler J. et al., 2009). Adicionalmente se le considera como un filtro de la piel para la luz de mayor frecuencia (azul). La industria alimentaria suele proveerse de luteína, por ejemplo, a partir de los pétalos de caléndula.



Luteína

La *zeaxantina* es un pigmento liposoluble de color amarillento que aparece en las algas, bacterias y plantas superiores como el maíz y el azafrán. Su función en el vegetal es el de protegerle contra la radiación solar; propiedad resulta útil para proteger la retina humana de las radiaciones ultravioleta del sol. Al igual que la luteína, y en asociación con ella, demostró propiedades preventivas de la degeneración macular (Michikawa T. et al., 2009; Carpentier S. et al., 2009).

Astaxantina

Otro carotenoide interesante es la astaxantina, la cual se extrajo por primera vez del cangrejo de río *Astacus astacus* (del cual deriva su nombre). Al igual que otros carotenoides, es un pigmento liposoluble amarillento, y lo podemos encontrar en microalgas (*Haematococcus pluvialis*), levaduras (*Xanthophyllomyces dendrorhous*), salmón, trucha, crustáceos (*Pandanus borealis*, krill) y plumas de algunas aves.
Este carotenoide hoy día se produce comercialmente mediante síntesis química, siendo empleado como alimento en la cría de salmón. Sin embargo, tiene uso potencial en medicina, debido a que ha mostrado efecto estimulante en el sistema inmune humano, y en animales de laboratorio demostró efecto reductor el cáncer oral e inhibitorio de cáncer de seno. Recientemente se ha logrado mediante la ingeniería genética producir este y otros carotenoides, con cultivos bacterianos y plantas como el tabaco (Borman S, 2000).

Otros Compuestos de Interés

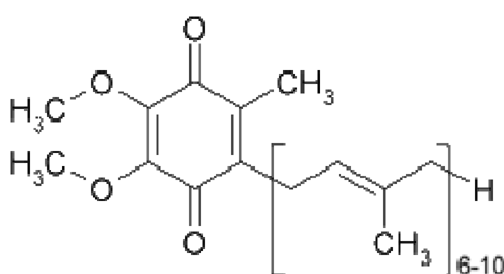
Ácido lipoico

Conocido también como *ácido tióctico*, se trata de otro compuesto que forma parte del capital antioxidante del organismo. Químicamente es un derivado del ácido graso octanoico.

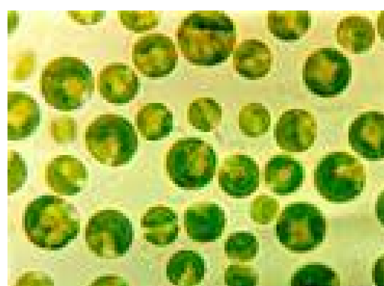
Numerosos estudios han mostrado el efecto protector que ejerce sobre glóbulos rojos y sobre ácidos grasos, especialmente del daño oxidativo resultante de ejercicios intensos o también de la excesiva exposición a los rayos ultravioletas del sol. Este ácido es sintetizado por plantas y animales, y en muy pequeñas cantidades por el organismo humano. Se le considera un buen regenerador de otros antioxidantes como la vitamina C, la vitamina E, el glutatión y la coenzima Q10. Es liposoluble e hidrosoluble, lo que significa que puede actuar en cualquier parte del organismo. En los vegetales lo hallamos en espinacas, brócoli, carne, levadura y ciertas vísceras (riñón y corazón).

Coenzima Q (Ubiquinona)

Se trata de un compuesto liposoluble que puede ser aportado a través de algunos alimentos, aunque también puede ser sintetizado en el organismo humano. Entre los alimentos que la contienen figuran: chlorella (la fuente más rica), corazón de vaca, sardinas, brócoli, maníes y espinaca.
Su denominación (ubiquinona) deriva de ubicuo, es decir, hallable en todo el cuerpo, especialmente en los órganos que requieren de mucha energía para cumplir sus funciones (corazón por ejemplo). También se encuentra en la mitocondria, donde podría proteger las proteínas de membrana y el ADN del daño oxidativo que acompaña la peroxidación lipídica en esas membranas. Su estructura química se asimila a la de la vitamina E con la cual comparte sus propiedades antioxidantes. Dicha similitud estructural le permite tener la capacidad de regenerar directamente el alfatocoferol. Los niveles de coenzima Q-10 van disminuyendo con la edad, por lo que también se resienten los procesos metabólicos en los que se halla implicada.



Coenzima Q-10



Chlorella

Dada su liposolubilidad, su absorción es muy baja, especialmente cuando las dietas son pobres en grasas. Esta coenzima actúa también como estimulante del sistema inmunitario, y a través de esta estimulación funciona también como antitumoral. (Rafecas M, 2005). Las dosis que se emplean como suplemento dietario son variables (entre 10 y 300 mg diarios). No se han observado efectos adversos de importancia tras su consumo (algunos trastornos gastrointestinales, anorexia y náuseas).

Minerales y Oligoelementos

Las cenizas de una planta, luego de ser secadas y quemadas, presentan una serie de sustancias conocidas como minerales o sustancias inorgánicas, las cuales cumplen importantes funciones en el ser humano tras su consumo. Pueden representar hasta el 5% del peso de la planta desecada. De los minerales más importantes presentes en las plantas cuentan:

Calcio

El 99% del calcio contenido en el cuerpo (estimado en 1.200 g) se encuentra almacenado en los huesos y dientes, de ahí la importancia que reviste este mineral en el proceso de osificación y dentición humanas. El 1% restante (12 g) lo hallamos en flujo sanguíneo y fluidos extracelulares.

Funciones
Más allá de su participación en el metabolismo de los huesos, el calcio se halla implicado en la activación de enzimas participantes de la digestión de proteínas y grasas; en la producción de energía; en la transmisión de impulsos nerviosos; en la contracción/relajación de músculos (por ej. a nivel cardíaco) y es un cofactor importante para la correcta absorción de vitamina B12. Podría estar además, implicado en la disminución de la presión sistólica en cuadros de hipertensión arterial.
El calcio guarda una relación muy estrecha con el fósforo. Ambos deben estar disponibles simultáneamente y en cantidades suficientes, para que la mineralización ósea sea adecuada. Una relación 1:1 es lo mása aconsejable. La carencia de uno de ellos, de ambos o de la vitamina D da lugar a complicaciones, especialmente osteopenia, raquitismo y fracturas. En los casos en que el aporte de fósforo sea muy importante, puede verse reducida la absorción de calcio.
Por ejemplo, el consumo de altas cantidades de bebidas carbonatadas como las gaseosas, o las carnes rojas (en ambos casos ricas en fósforo) es causa de disminución del consumo de calcio. También la intolerancia a la lactosa lleva a la disminución drástica de alimentos fuentes de calcio dado los desórdenes digestivos que acarrea. Por ejemplo, se observa mayor intolerancia a la lactosa en personas osteoporóticas que en personas saludables.

Absorción
El proceso de absorción de este mineral es más eficiente en medio ácido, siendo que la mayor parte de su absorción se lleva a cabo en los ¾ superiores del duodeno. No obstante durante una alimentación rica en calcio, solo se absorbe entre el 20-30% del calcio ingerido. En la menopausia y después de esta, la absorción es menor. Entre los compuestos que benefician la absorción del calcio cuentan la vitamina D y el zinc.
Los oxalatos y fitatos pueden disminuir o bloquear su absorción. Los oxalatos se encuentran en el ruibarbo, acelga, coles, espinaca, cacao y soja.

Los fifatos están en la parte externa de la cáscara de cereales como la avena, aunque son destruidos cuando el grano integral se fermenta con levadura. A su vez, la fibra (en especial la insoluble), alta cantidad de café, tabaco y el alcohol, pueden disminuir su absorción.

Fuentes
Los lácteos en general son una de las fuentes más ricas en calcio (72 %) seguidos de frutas y verduras 10%, frijoles (9%), carne 9%, cereales 4%; también contribuyen pescados enlatados y algunos vegetales. Quizás la especie más abundante en este mineral sea la hoja de la *coca* (*Erythroxylum coca*), lo cual permite *a priori* inferir la baja tasa de osteoporosis en personas que viven en el Altiplano, a pesar de tener una alimentación deficitaria en otros nutrientes.



Dosis
Se recomienda una ingesta de 800-1200 mg/ día, durante la vida adulta; mientras que en la menopausia la ingesta variará entre 1200-1500 mg/día. El aumento en el consumo de Ca se acompañará de un aumento en el consumo de vitamina D (400 UI). Tres vasos de leche aportan alrededor de 800 mg diarios de calcio.

Efectos Adversos
Es un mineral muy bien tolerado. Hasta 2.500 mg de ingesta diaria de calcio no producen hipercalcemia. Tampoco son causa de cálculos en riñón o vesícula. Los suplementos de calcio en algunas personas pueden generarle somnolencia y relajación.

Fósforo

Se halla presente en todas las células y fluidos del organismo, y su presencia en el cuerpo ronda los 650-700 g (para un adulto normal). Es el segundo mineral en abundancia, detrás del calcio. Al igual que este último, se halla en un 90% distribuido en huesos y dientes. La relación del calcio y fósforo en el hueso propiamente dicho es de 2:1 a favor del calcio.

Funciones

Participa de la división celular, en la formación y el mantenimiento de los huesos, el desarrollo de los dientes, en la generación de energía por parte de las células, en la secreción normal de la leche materna, la formación de los tejidos musculares, en la metabolización de carbohidratos y síntesis de proteínas y grasas; y en el metabolismo celular. En su combinación con las grasas da lugar a la formación de fosfolípidos. Por otra parte es un componente natural de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y participa en el equilibrio del Ph del organismo.
Se ha preconizado su empleo en casos de trastornos cognitivos (pérdida de memoria). Los síntomas de carencia de fósforo (son excepcionales) están vinculados a decaimiento, debilidad, temblores y disartria, y en algunos casos anorexia, trastornos cognitivos y desórdenes respiratorios.

Absorción

Su absorción, almacenamiento y excreción dependen de mecanismos relacionados a la vitamina D. Se ha comprobado que la ingestión frecuente de antiácidos (en especial los ricos en aluminio) genera una falta de fósforo en el organismo. No se ha comprobado que los fitatos disminuyan su absorción, a diferencia de lo que ocurre con el calcio.

Fuentes

Se puede incorporar al organismo a través del consumo de carnes (pescado y vacuna), huevos, lácteos, frutas secas, lecitina de soja, granos integrales y legumbres. Es rico también en bebidas gaseosas, nueces y porotos.







Dosis

Una dieta balanceada provee las necesidades diarias de este mineral. Se puede decir que hay más exceso de aporte que déficit de suministro, en las dietas occidentales. Las necesidades diarias recomendadas varían según los países, pero están en torno a los 1.000 mg.

Efectos Adversos

El exceso de fósfor puede acarrear, como ya fue señalado, un aumento en la excreción de calcio.

Magnesio

El cuerpo humano contiene entre 20-28 g de magnesio, del cual casi un 50% se halla presente en los huesos, manteniendo la vitalidad de ellos junto al Ca y P.

Funciones
Entre las importantes funciones que cumple el magnesio en el organismos destaca la de intervenir en la relajación muscular (en intercambio con el calcio); en el mantenimiento del sistema nervioso (se ha constatado que en casos de depresión, esquizofrenia, estrés, autismo o insomnio, coexisten bajos niveles de magnesio); en la producción de energía celular (coadyuva a enzimas para separar el azúcar almacenado en hígado); en el mantenimiento del tono muscular de la pared de los vasos sanguíneos; en la evacuación intestinal (en altas dosis), etc.

Absorción
El magnesio de los alimentos presenta algunas dificultades en su ingreso al organismo. La cocción con agua le quita gran parte del magnesio a los alimentos. Durante el procesado de granos enteros o el molido del trigo, le quita casi un 60%.

Fuentes
Es un mineral muy distribuido en los alimentos. Se halla principalmente en los lácteos, carnes (vacuna, pescado, mariscos), nueces, melaza negra, porotos de soja, maníes, germen de trigo y cereales integrales, entre otros. El contenido de las tierras donde se cultivan o crecen estas plantas tendrá ingerencia en el contenido total del vegetal.

Dosis
El magnesio debe estar en equilibrio con el calcio y el fósforo, pero especialmente con el calcio. La proporción calcio/magnesio debe ser 2:1, existiendo muchos suplementos que contienen estas proporciones. Las formas de carbonato (40% de magnesio) u óxido de magnesio (este último contiene la forma más pura, cercana al 60%) son las más recomendables.
También puede hallarse en el mercado de productos el magnesio quelado (incorporado a aminoácidos), siendo esta otra forma óptima de consumo. La dosis diaria recomendada es de 400 mg día. En caso de osteoporosis se recomiendan 500-1000 mg diarios. Como laxante (se le conoce como sal de Epsom, incluyendo leche de magnesia y citrato de magnesio) se prescriben 3 g diarios.

Efectos Adversos
Su toxicidad es muy rara. Debe tomarse precauciones en su suministro en pacienets con insuficiencia renal.

Selenio

Se trata de un mineral sito en todos los tejidos del cuerpo, pero principalmente en vísceras (riñones, hígado), bazo, páncreas y testículos.

Funciones
Es un importante antioxidante, con potencial actividad antitumoral (principalmente en Ca. de mama, pulmón y colon). Contrarresta los efectos tóxicos del mercurio. Se han hallado bajos niveles de selenio en pacientes con Sdre de Down, enfermedad celíaca, distrofia muscular y en cardiópatas.

Por ejemplo, en ciertas áreas de China donde el contenido de selenio del suelo es muy bajo, los niños suelen desarrollar una cardiopatía conocida como Enfermedad de Keshan (la cual responde perfectamente al suministro de selenio). El selenio es útil en el buen funcionamiento de la glándula tiroides e interviene en la estimulación del sistema inmunológico. Al respecto, el selenio demostró jugar un rol preventivo importante durante la infección del HIV (Kalantari P. et al., 2008). La deficiencia de selenio es relativamente rara, pero puede darse en pacientes con disfunciones intestinales severas o con nutrición exclusivamente parenteral.

Fuentes
La fuente más rica serían los mariscos, seguido de las carnes en general y cereales integrales. En estos últimos casos, su contenido dependerá de los suelos donde crecen. Las frutas y verduras suelen tener bajos contenidos de selenio, y es algo mayor en el pan y los huevos. El selenio está presente en el aminoácido cisteína y también se puede encontrar como selenometionina reemplazando al azufre de la metionina.

Absorción
La forma química en la que se encuentra el selenio (selenito, selenato o selenoaminoácidos) afecta a su absorción. Los datos actuales apuntan a que la forma orgánica (formando parte de proteínas como selenoaminoácidos) es la más beneficiosa para los mamíferos.
La cocción de los alimentos reduce mucho su contenido, especialmente si se tira el agua de la misma. Los cereales refinados pierden gran parte también. La vitamina C parecería incrementar su absorción. En forma de suplemento es buena la forma de selenio-metionina que presenta muy buena absorción.

Dosis
La DDR es de 70 microgramos (mcg) diarios. En prevención del cáncer se suelen utilizar dosis más elevadas (200-400 mcg) y en la prevención de dolencias cardíacas: 100-300 mcg.

Toxicidad
El alto contenido en selenio de los suelos ha generado muerte y teratogénesis en animales de pastoreo. Dosis prolongadas entre 500-750 mcg diarios de selenio no han reportado efectos tóxicos en humanos. Las dosis tóxicas en humanos se alcanzan con 2.400-3.000 mcg diarios. El selenio puede "olerse" a través del aliento en casos de sobredosis (da olor a ajo), y alterar dientes, uñas y pelo (alopecía).

Sílice

Es obtenido del suelo por la planta, hallándose como silicato. Es uno de los componentes de la arena, siendo el cuarzo una de las formas en que aparece naturalmente. Puede incorporarse en el ser humano tras decocción prolongada de ciertos vegetales (*cola de caballo, ortiga* o *pulmonaria*). Su importancia radica en la capacidad de dar elasticidad a los tejidos conjuntivos de los pulmones y como fortificante de las faneras (pelos, uñas, etc).

Otros minerales y oligoelementos de importancia

El ***Zinc*** interviene en más de 200 reacciones enzimáticas, siendo importante para el buen funcionamiento de la próstata y en la mejoría de ciertas enfermedades de la piel (por ej. acné). Su déficit aumenta la producción de radicales libres y del estrés oxidativo. Lo hallamos en carnes (hígado y solomillo principalmente), ostras, levadura de cerveza, cereales (germen de trigo, soja), huevos, lácteos, lentejas, garbanzos, maní y en el té. Las DDR son de 15 mg.

El ***Cobre*** posee un importante papel biológico en el proceso de fotosíntesis de las plantas, aunque no forma parte de la composición de la clorofila. En el organismo humano participa en funciones de carácter antioxidante junto a la familia de enzimas denominada SOD (superóxido dismutasa), encargada de eliminar el anión superóxido. Potencia el sistema inmunitario, participa en la formación de glóbulos rojos, enzimas, proteínas y neurotransmisores cerebrales (renovación celular y estimulante del sistema nervioso) y es un agente antiinflamatorio y antiinfeccioso.
Asimismo, facilita la síntesis de colágeno y de elastina (constituyentes necesarios para el buen estado de los vasos sanguíneos, del cartílago, de los pulmones y de la piel); actúa como antioxidante, protegiendo las células de los efectos tóxicos de los radicales libres, y facilita la fijación del calcio y del fósforo. También se han reportado beneficios del cobre en cardiopatías.



El cobre se encuentra en una gran cantidad de alimentos habituales de la dieta tales como ostras, mariscos, langosta, legumbres, aceitunas verdes, vísceras, salvado de trigo, ostras y nueces entre otros, además del agua potable. De ahí que sea muy rara la deficiencia de cobre en el organismo. El desequilibrio de cobre ocasiona la enfermedad hepática conocida como enfermedad de Wilson. La DDR es de 2 mg.

El ***Hierro*** forma parte del sistema antioxidante del organismo, ya que contribuye a eliminar grupos peróxidos. Sin embargo, su capacidad de cambiar de valencia fácilmente (2+/3+) hace que pueda también intervenir, dependiendo del medio, en la formación de radicales libres. De ahí que no se tome en cuenta dentro de los tradicionales antioxidantes (selenio, zinc, vitamina E y A). Junto al ácido fólico y la vitamina B12 forma un conjunto de sustancias importantes para evitar la anemia.
Las fuentes alimenticias de hierro más importantes son: hígado (de pollo, ternera, cerdo, pavo), paté, morcilla, carnes rojas, mariscos, espirulina, almendras, nueces, pasas, avellanas, pistyacho, semillas de girasol, amaranto, espinaca, col, alcachofa, garbanzos, lentejas, habas, frijoles, melaza negra, chocolate, aceitunas, frutos deshidratados, papas al horno, etc. La DDR es de 18 mg.



El ***Manganeso*** es un oligoelemento que tiene un papel tanto estructural como enzimático. Forma parte de enzimas, como la SOD (superóxido dismutasa) de manganeso (Mn-SOD), la cual cataliza la dismutación de superóxidos; la Mn-catalasa, que cataliza la dismutación de peróxido de hidrógeno; así como en la concavanila A (de la familia de las lectinas), en donde el manganeso tiene un papel estructural. En los seres humanos el manganeso se absorbe en el intestino delgado, acabando la mayor parte en hígado, de donde se distribuye a diferentes partes del organismo. La DDR es de 2 mg.

El ***Cromo*** es un oligoelemento que en principio participa en el metabolismo de los lípidos y en el de los hidratos de carbono. En este sentido, se ha observado que algunos de sus complejos parecen participar en la potenciación de la acción de la insulina, por lo que se los ha denominado "factor de tolerancia a la glucosa"; debido a esta relación con la acción de la insulina, la ausencia de cromo provoca una intolerancia a la glucosa, y esta ausencia provoca la aparición de diversos complicaciones de la enfermedad.
Lo hallamos en vísceras (paté, hígado), huevo, leche materna (muy escaso en leches animales), quesos, pan integral, dátile secos, anguila, mejillón, jugo de naranja, papa, cebolla y arándanos. La DDR es de 120 mcg.

El ***Molibdeno*** se encuentra en la naturaleza en muy poca cantidad (en el rango de las partes por millón = ppm). Abunda solamente en el agua de mar en forma de molibdatos (MoO_4^{2-}), y los seres vivos pueden absorberlo fácilmente de esta forma. Es indispensable en el metabolismo y absorción intestinal del hierro. También moviliza el hierro a partir de las reservas hepáticas y favorece así la formación de glóbulos rojos. Así puede ser recomendable en algunas anemias.
El molibdeno participa en la estructura de enzimas como la xantina oxidasa y la aldehido oxidasa que intervienen en el proceso de desintoxicación de compuestos nitrosados. Su déficit puede ser causado por tener altos niveles de Cobre en el organismo o consumir dietas a base de alimentos refinados y procedentes de suelos pobres en este oligoelemento. El déficit de molibdeno se ha relacionado a disfunciones sexuales masculinas.
Sus fuentes naturales son: el germen de trigo, el alforfón o trigo sarraceno, los cereales integrales y las verduras de hoja verde oscura. No conviene tomarlo si se padece de hiperuricemia, gota o cuando exista un déficit de Cobre en el organismo. La DDR es de 75 mcg.

El ***Boro*** colabora en el buen mantenimiento y desarrollo de los huesos siendo por ello recomendable en caso de osteoporosis, artritis, osteoporosis y osteopenia. En este sentido colabora con el metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio aumentando su absorción.
Parecería que el boro podría ser útil para los hipertensos aunque son necesarias mayores evidencias para confirmarlo fehacientemente. También colabora en la mantención del sistema inmunológico. Las fuentes alimenticias más importantes son: legumbres, verduras de hoja verde, uvas, zanahorias y manzanas.
El Boro suele encontrarse en farmacias y herboristerías en forma de comprimido o cápsula y, normalmente, suele ir asociado al calcio y al magnesio. El citrato de Boro es la formulación más habitual ya que tiene una óptima absorción.

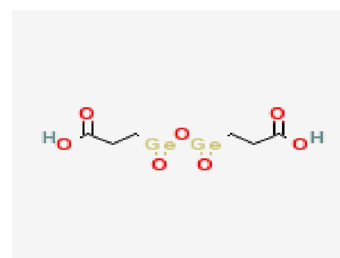
El ***Azufre*** es un mineral que forma parte de los aminoácidos cisteína, metionina y cistina. Lo podemos encontrar en algunos alimentos como el ajo, cebolla, brócoli, repollo, judías o alubias secas, germen de trigo, y carnes (formando parte de los aminoácidos antes citados).
Ayuda a mejorar la calidad del cabello, uñas y piel ya que favorece la síntesis de queratina y colágeno. Favorece la depuración de toxinas dentro de los procesos emuntoriales del organismo, lo cual se traduce en beneficios en patologías de piel. Coadyuva en la secreción de bilis, como analgésico en artritis y fibromialgias (en este último caso en forma de Metilsulfonilmetano). El azufre es necesario para regular los niveles de glucosa en sangre (interviene en la síntesis de la insulina). Los fumadores suelen tener niveles bajos de azufre al alterar su absorción.

El ***Germanio*** fue descubierto en 1886 por el químico alemán Winkler, quien lo bautizó con el nombre de su país natal. Sin embargo, en 1967 el Dr. Asai formuló y sintetizó por primera vez un compuesto de Germanio orgánico (Germanio-132) descubriendo su presencia en el lignito de los árboles del bosque, el cual añadido a la tierra, intensificaba el crecimiento de las plantas y las vigorizaba.



De esta manera, el ***Germanio-132*** en su forma orgánica está enriquecido con carbón, hidrógeno y oxígeno, siendo insoluble en casi todos los disolventes orgánicos, excepto en agua con un ph fisiológico (7,4). Disuelto en agua destilada mantiene su pureza. Se comprobó que en su estado líquido el cuerpo humano lo absorbe mejor, con lo que sus efectos se multiplican, y posteriormente se elimina más rápidamente.
Por ser un muy buen activador de la producción de eritrocitos, el germanio-132 participa fundamentalmente de la distribución del oxígeno, colaborando en su introducción hacia el interior de las células del organismo. De tal modo que resulta ser un excelente protector contra la hipoxia (deficiencia de oxígeno). A su vez es un regulador de la circulación periférica: tomado en dosis altas es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Raynaud y para evitar gangrenas, mientras que en dosis bajas activa la irrigación cerebral.

El germanio-132 (ver estructura) se comporta como antiinflamatorio en artritis reumatoide, coadyuvante de hipertensión arterial, inmunoestimulante (facilita la producción de interferón y activa las células Natural Killers), psicoestimulante, disminuye la actividad osteoclástica (resultando útil en osteoporosis), es tonificante tisular (aportando elasticidad a la piel y evitando la aparición de cicatrices post-irradiación o quemaduras).



Es un gran antioxidante, con capacidad antitumoral *in vitro*, y capaz de neutralizar intoxicaciones por metales pesados: cadmio, cromo, monóxido de carbono, mercurio, plomo y alumnio. A nivel metabólico se considera un regularizador de la glucemia, incluso en casos de Diabetes tipo 1 (insulino-dependiente) permitiendo a largo plazo reducir las necesidades de insulina.

Lo importante es que no se acumula en el organismo (tras su ingesta se elimina totalmente en 24 horas) y no han sido observados efectos adversos de importancia.

El ***Flúor*** es un mineral que forma parte del compuesto *fluoruro de sodio* que es, por ejemplo, el que se añade al agua de beber. Destaca por el hecho de evitar la caries dental y el crecimiento de las bacterias que desarrollan el sarro (por este motivo se suele añadir al agua corriente, aunque no está oficializado en todos los países). Los dentríficos también emplean flúor dentro de sus fórmulas. En el metabolismo osteoarticular, el flúor es un auxiliar importante junto al Calcio y la vitamina D.



El exceso de Flúor es tóxico y puede provocar Fluorosis produciendo paradójicamente el efecto opuesto al deseado, como ser debilitamiento del esmalte dentario (favoreciendo la aparición de caries y el manchando permanente de la dentadura) y debilitando los huesos (pudiendo llevar a descalcificación y osteoporosis). El exceso de Flúor es irreversible y produce trastornos en el cerebro (debilita las facultades mentales y provoca un efecto de letargo o sedación contínua).
Las fuentes alimenticias más importantes son las aguas fluoradas, té, pescados de mar, gelatina, pollo, lácteos, papas, lechuga, espinaca y sales fluoradas. Algunos medicamentos ricos en Hidróxido de aluminio o suplementos con cantidades muy altas de calcio pueden disminuir la absorción de Flúor.

Finalmente el ***Yodo*** se encuentra presente en algas marinas como el *fucus,* siendo importante como activador metabólico; el ***Potasio*** se encuentra en gran cantidad de frutas provocando un buen efecto diurético entre otras funciones. En cuanto al ***Sodio,*** se presenta en cantidades ínfimas en los vegetales, salvo en algas marinas y plantas halófilas, donde se requerirá un mayor control en casos de hipertensión arterial con regímenes hiposódicos.

Referencias

- Agarwal S, Rao A. (1998). Tomato lycopene and low-density lipoprotein oxidation: A human dietary intervention study. *Lipids* 33(10):981-4.
- Bettler J, Zimmer J, Neuringer M, Derusso P. (2009). Serum lutein concentrations in healthy term infants fed human milk or infant formula with lutein. *Eur J Nutr*. Aug 12. Epub ahead of print.
- Britton G., Hornero-Méndez D. (1997). Carotenoids and Colour in Fruit and Vegetables. In: *Phytochemistry of Fruit and Vegetables*, Tomás-Barberán F. and Robins R. eds., Clarendon Press, Oxford, pp. 11-27.
- Carpentier S, Knaus M, Suh M. (2009). Associations between lutein, zeaxanthin, and age-related macular degeneration: an overview. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 49(4):313-26.
- Chiu C, Milton R, Klein R, Gensler G, Taylor A. (2009). Dietary compound score and risk of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. *Ophthalmology*. 116(5):939-46.
- Cooper D, Eldridge A, Peters J. (1999). Dietary carotenoids and lung cancer: a review of recent research. *Nutr Rev* 57:133-45.

- Edinger M. and Koff W. (2006). Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 39: 1115-19.
- Franceschi S, Bidoli E, La Vecchia C, et al. (1994). Tomatoes and risk of digestive-tract cancers. *Int J Cancer*. 59:181 - 184.
- Gann P, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks F, Hennekens C, et al. (1999). Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 59: 1225-1230.
- Gartner C, Stahl W, Sies H. (1997). Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 66: 116-122.
- Gerster H. (1993). Anticarcinogenic effect of common carotenoids. *Int J Vitam Nutr Res* 63: 93-121.
- Kalantari P. et al. (2008). Thioredoxin Reductase-1 Negatively Regulates HIV-1 Transactivating Protein Tat-dependent Transcription in Human Macrophages. *J. Biol. Chem*. 283 (48): 33.183-33.190.
- Key T, Silcocks P, Davey G, et al. (1997). A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer* 76: 678 - 687.
- Kim Y; Di Silvestro R. and Clinton S. (2004). Effects of lycopene-beadlet or tomato-powder feeding on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicty in rats. *Phytomedicine* 11: 152–156.
- Krinsky N. (1998). The antioxidant and biological properties of the carotenoids. *Ann NY Acad Sci* 854: 443-7.
- Kritchevsky S. (1999). Beta-carotene, carotenoids and the prevention of coronary heart disease. *J Nutr* 129:5-8.
- Mares-Perlman J, Brady W, Klein R, et al. (1995). Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1518 - 1523.
- Maruyama C. et al. (2001). Effects of tomato juice consumption on plasma and lipoprotein carotenoid concentrations and the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 47(3): 213-21.
- Michaud D, Feskanich D, Rimm E et al. (2000). Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr.* 72: 990 - 997.
- Michikawa T, Ishida S, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Tsuboi T, Hosoda K, Ishigami A, Iwasawa S, Nakano M, Takebayashi T. (2009). Serum antioxidants and age-related macular degeneration among older Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr.* 18(1):1-7.
- Norrish A, Jackson R, Sharpe S, Skeaff C. (2000). Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol* 151(2): 119-23.
- Omenn G, Goodman G, et al. (1996). Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334:1150-5.
- Ortiz H., Giacopini M, Alfonso C. y Bosch V. (2003). Efecto antioxidante del tomate *(Lycopersicum esculentum*) en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y en los microsomas hepáticos de las ratas. *AVFT* 22 (1): 1-20.
- Palace V, Khaper N, Qin Q, Singal P. (1999). Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic Biol Med* 26: 746-61.
- Rafecas M. (2005). La coenzima Q10. *Acofar.* 448: 42-5.
- Sharma J, Kumar A, Kumar A, et al. (2003). Effect of lycopene on pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet*. 81: 257 - 262.
- Villaplana M. (2007). Antioxidantes presentes en los alimentos. *OFFARM.* 26 (10): 79-86.
- Wertz K, Siler U, Goralczyk R. (2004). Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 430: 127-134.
- Yagi A, Fujimoto K, Michihiro K, Goh B, Tsi D, Nagai H. (2009). The effect of lutein supplementation on visual fatigue: a psychophysiological analysis. *Appl Ergon*. 40(6):1047-54.

Alimentos Funcionales y Nutracéuticos



Proteínas Vegetales

Las proteínas conforman un grupo de sustancias nitrogenadas que contienen hidrógeno, carbono y oxígeno en su estructura química básica. Son elementos fundamentales en la vida de las especies cumpliendo diferentes funciones: *catalizadores de procesos metabólicos (enzimas), como fuente de energía, como sustancias estructurales, etc.*
Como ejemplo tenemos a los ***aminoácidos*** y demás sustancias que por hidrólisis los produzcan. Varios aminoácidos indispensablemente requieren su ingreso a través de la dieta, de ahí su denominación de *esenciales*. Los podemos clasificar en:

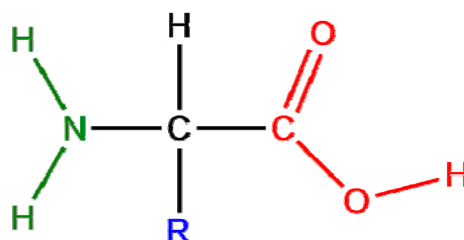
Aminoácidos libres: Si bien existen muchos aminoácidos, sólo algunos se encuentran en forma libre y suelen ser parte de metabolitos secundarios.

Péptidos: Conformados por varios aminoácidos (en general < 60) unidos a través de enlaces peptídicos. Este tipo de enlace combina la función amina de un aminoácido y la función ácido del aminoácido siguiente.

Proteínas: Se trata de polipéptidos de alto peso molecular unidos también por enlaces peptídicos, pero donde el número de aminoácidos es superior a 60. Cuando por hidrólisis sólo producen proteínas se denominan *holoproteínas.* En cambio si la hidrólisis genera además de aminoácidos otros grupos prostéticos se denominan *heteroproteínas.* Como ejemplo de estas últimas tenemos *fosfoproteínas, glucoproteínas, metaloproteínas, etc.*

AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos más frecuentes y de mayor interés son aquellos que forman parte de las proteínas. En la medida que se combinen entre sí formarán estructuras más largas, que se denominarán en función de la cantidad de aminoácidos constituyentes: *dipéptidos* (2), *tripéptidos* (3), etc. La unión de varios aminoácidos da lugar a cadenas llamadas polipéptidos, que se denominan proteínas cuando la cadena polipeptídica supera los 50 aminoácidos.
La estructura general de un aminoácido se establece por la presencia de un carbono central alfa ("C" en negro) unido a un grupo carboxilo (rojo en la figura), a un grupo amino (verde), a un hidrógeno (en negro) y la cadena lateral ("R" = azul).



Amino **Acido carboxílico**

Los aminoácidos que el organismo no puede sintetizar y se deben obtener de fuentes alimenticias se denominan **esenciales**. Su carencia en la dieta limita el desarrollo del organismo, ya que no es posible reponer las células de los tejidos que mueren o crear tejidos nuevos, sin ellos. En los humanos la cantidad de aminoácidos totales es de 20, dividèndose en esenciales y no esenciales. Los aminoácidos esenciales en el ser humano son:

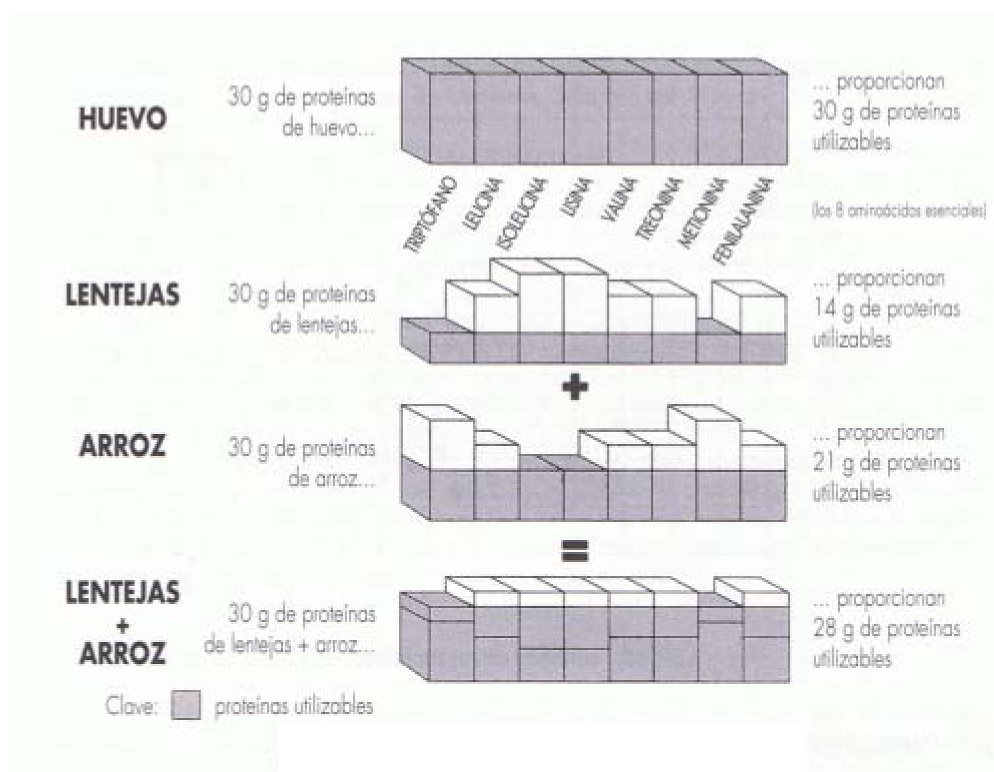
- Arginina
- Fenilalanina
- Histidina
- Isoleucina
- Leucina
- Lisina
- Metionina
- Treonina
- Triptófano
- Valina

A los aminoácidos que pueden ser sintetizados por el cuerpo se los conoce como **no esenciales** y son:

- Ácido aspártico
- Ácido glutámico
- Alanina
- Asparagina
- Cisteína
- Glicina
- Glutamina
- Prolina
- Serina
- Tirosina

Esta clasificación (esenciales y no esenciales) varía según la especie. Se han aislado cepas de bacterias con requerimientos diferenciales de cada tipo de aminoácido.

Además de los 20 aminoácidos proteicos ya señalados, existen alrededor de 150 aminoácidos adicionales que **no** se consideran proteicos, a pesar que pueden aparecer en algunas proteínas. Son derivados de otros aminoácidos, es decir, se incorporan a la proteína como uno de los aminoácidos proteicos y, después de haber sido formada la proteína, se modifican químicamente. Un ejemplo de ello es la *hidroxiprolina*.
Algunos aminoácidos no proteicos actúan como neurotransmisores, vitaminas, etc. Por ejemplo, la *beta-alanina*, el *ácido gamma-aminobutírico* (GABA) o la *biotina*. Entre los alimentos que reúnen todos los aminoácidos esenciales tenemos la carne, los huevos, los lácteos y algunos vegetales como la espelta (derivado del trigo), la soja, el amaranto y la quinoa. Combinaciones de alimentos que suman los aminoácidos esenciales son: garbanzos y avena, trigo y habichuelas, maíz y lentejas, arroz y lentejas, etc. En definitiva, legumbres y cereales ingeridos diariamente pero sin necesidad de que sea en la misma comida.

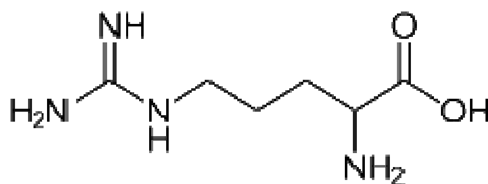


Aminoácidos esenciales

Arginina
Este aminoácido esencial fue aislado por primera vez en 1886 a partir del extracto de semillas de lupino *(Humulus lupulus),* por el químico suizo Ernst Schulze.

Funciones
Entre sus funciones destaca el estimular la función inmunológica por incremento del número de leucocitos. Asimismo, se halla involucrada en la síntesis de creatina, poliaminas y en el ADN.

A nivel metabólico se considera coadyuvante para la disminución del colesterol en sangre (Palmer R. et al., 1988), y a nivel endócrino estimula la liberación de la hormona de crecimiento somatotrofina (Alba Roth J. et al., 1988) y colabora en la reducción de los niveles de grasa corporal. Por este motivo es usada en deportistas de elite para facilitar su recuperación ya que demostró reducir el amoníaco muscular (resultante del ejercicio anaeróbico) para convertirlo en urea, un detrito que será excretado luego por la orina (Greenstein J. et al., 1955).





La arginina participa en la síntesis de creatina y en la de colágeno, fortaleciendo tendones y ligamentos y mejorando la cicatrización de heridas. Al igual que la *L-carnitina*, a la L-Arginina se le atribuyen funciones potenciadoras del empleo de ácidos grasos como energía muscular. Se suele encontrar en ciertos productos ergogénicos que contienen óxido nítrico al generar efectos vasodilatadores (de ahí que se agregue en productos para tratar la disfunción eréctil).
La *arginina* se incluye en las dietas equilibradas de los gatos, y su ausencia puede provocar serios trastornos relacionados con exceso de amoníaco en sus tejidos. Mejora la asimilación de calcio y actúa como agente quelante del manganeso cuando este mineral es deficitario. A nivel hipofisiario estimula la síntesis de vasopresina, una hormona reguladora de la presión arterial. Por otra parte se utiliza como ingrediente de cremas cosméticas, con la intención de convencer que su aplicación epidérmica es capaz de estimular la proteína y trasformarla en músculo (lo cual no es cierto).

Efectos Adversos
Por lo general es muy bien tolerada en las dosis usuales. Se ha comprobado en ratas que un exceso de L-arginina puede inducir problemas pancreáticos (Levillain O. et al., 1996).

Fuentes
Al igual que la Vitamina C y otras vitaminas, la arginina es termolábil, destruyéndose con temperaturas de entre 39 y 50 °C. La podemos encontrar en la gran mayoría de productos del mar, pescado, mariscos, crustáceos, grandes mamíferos acuáticos (las ballenas hacen un aceite con ellas que tiene fuerte demanda de la industria cosmética). Sin embargo la fuente más importante de L-Arginina es el aceite de oliva crudo.

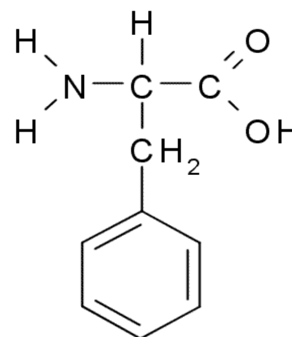
Dosis
En adultos se recomienda en dosis diarias entre 1.000-2.000 mg. En medicina ortomolecular se suelen emplear hasta 6.000 mg diarios. El máximo a suministar en pacientes esquizofrénicos, diabéticos tipo-1 o con herpes es de 20-30 mg.

Fenilalanina

La manera en que la encontramos en las proteínas es bajo la forma (L). En su cadena lateral contiene un anillo bencénico, y es por tanto uno de los aminoácidos aromáticos. La L-fenilalanina se puede transformar, por medio de una reacción catalizada por la enzima *fenilalanina hidroxilasa*, en tirosina. La L-fenilalanina es también el precursor de las catecolaminas como la L-dopa, la noradrenalina y adrenalina, con la previa formación de tirosina.

Por otro lado, la L-fenilalanina participa en la estructura de neuropéptidos como ser los casos de la somatostatina, vasopresina, melanotropina, encefalina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), angiotensina, sustancia P y colecistoquinina.

Funciones



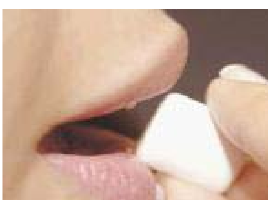
Destaca su actividad antiinflamatoria, la mejoría en aspectos cognitivos (memoria, alerta), coadyuvante en obesidad (reduce moderadamente el apetito por estimulación de la hormona colecistoquinina), coadyuva en la síntesis de insulina, reduce la tensión prementrual, así como ayuda también a mantener el interés sexual. Se ha visto que la fenilalanina tiene la capacidad de bloquear ciertas enzimas (las encefalinasas) en el sistema nervioso central, que normalmente se encargan de degradar las hormonas naturales con actividad simil morfina (endorfinas y encefalinas).

Estas hormonas actúan como potentes analgésicos endógenos, siendo por ello que la fenilalanina es efectiva como tratamiento para el dolor de espalda, tortícolis, dolores menstruales, migrañas, dolores musculares, artritis reumatoide y osteoartritis. Asimismo es usada en tratamientos antidepresivos.

La fenilcetonuria es una enfermedad genética producida por la carencia de la enzima *fenilalanina hidroxilasa* (sita en hígado) o de la dihidropterina reductasa. La fenilalanina hidrolasa ayuda a convertir a la fenilalanina en el aminoácido *taurina*. Esta deficiencia enzimática hace que la fenilalanina se degrade en una ruta metabólica alterna hacia fenilpiruvato, un neurotóxico que afecta gravemente al cerebro durante el crecimiento y el desarrollo. Los efectos de la acumulación de fenilpiruvato causan oligofrenia fenilpirúvica, que arroja un cociente intelectual inferior a 20. Por fortuna, con una simple muestra de orina al recién nacido se puede diagnosticar y tratar efectivamente.

Efectos Adversos

Es un aminoácido muy seguro (tendría la décima parte de la toxicidad de la vitamina C). Su uso excesivo produce efectos laxantes, junto con la tirosina y el triptófano. No se recomienda el consumo de fenilalanina por parte de embarazadas ni pacientes fenilcetonúricos.



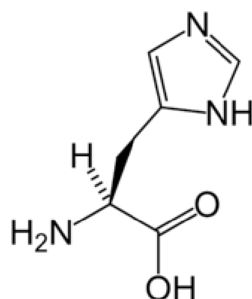
Debido a la fenilcetonuria, normalmente los productos que contienen aspartamo llevan una advertencia en el etiquetado sobre la presencia de fenilalanina. Por ejemplo muchos chicles contienen fenilalanina. No deberán consumirlas personas que estén con tratamientos antidepresivos de la familia de los IMAO (Inhibidores de la monoamino-oxidasa).

Fuentes
Se encuentra principalmente en alimentos ricos en proteínas como la *carne, pescado, huevos, productos lácteos y dulces*. La fenilalanina es parte de la composición del edulcorante artificial *aspartamo*, que se encuentra en alimentos dietéticos, siendo muy habitual en bebidas refrescantes. En suplementos se obtiene mediante separación después de hidrólisis de proteínas tales como lactoalbúmina y zeína (proteína del maíz). En estos productos se asimila mejor si va combinada con vitamina B1, B2, B6 o vitamina C.

Dosis
Se emplean habitualmente entre 1.500 y 3.000 mg diarios, preferentemente media hora antes de las comidas principales. En medicina ortomolecular puede llegarse a dosis hasta 4.500 mg diarios. Los hipertensos deberán consumir productos con fenilalanina solo después de las comidas.

Histidina
La histidina es un aminoácido que se considera únicamente esencial en niños, ya que en la edad adulta el organismo puede sintetizarlo.

Funciones
Este aminoácido colabora en la síntesis endógena de histamina, vinculada a mecanismos alérgicos e inflamatorios; colabora en la producción de ácido clorhídrico a nivel gástrico; participa en el mantenimiento de las vainas de mielina de las fibras nerviosas; es quelante de metales como el hierro, zinc y cobre; y colabora en la eritropoyesis y leucopoyesis.
También participa en el mantenimiento de la líbido y regula la excitabilidad del sistema nervioso participando en la generación de ondas alfa-cerebrales. Al respecto, su déficit se ha vinculado a un cuadro específico de esquizofrenia (histapénica). Asimismo, la deficiencia de histidina puede estar asociada a hipoclorhidria, irritabilidad nerviosa, trastornos de audición, artritis reumatoidea y frigidez. Su utilidad en cuadros de artritis reumatoidea tras su suministro son aún controvertidos (Gerber D. & Gerber M., 1977; Pinals R. et al., 1977).



Efectos Adversos
No han sido documentados. Se sugiere evitar su consumo en los individuos con altos niveles de histaminemia y por personas con síntomas maníaco-depresivos.

En depresión y sindrome premenstrual, se deberá consumir con precaución.

Fuentes
Los productos lácteos (incluyendo leche en polvo), carne, pollo, pescado, mortadela, levadura de cerveza y otros alimentos ricos en proteínas son buenas fuentes de histidina. Entre los vegetales predomina en rábanos, zanahorias, pepino, remolacha, apio, ajo, cebollas, nabos, alfalfa, espinacas, piña, manzanas, granadas y papaya.

Dosis
En adultos se prescriben 1.000 a 3.000 mg diarios, pudiendo alcanzar los 6.000 mg según los postulados de la medicina ortomolecular. Se prefiere su consumo, en forma de suplementos, media hora antes de las comidas principales.

Isoleucina
Es uno de los aminoácidos naturales más comunes y también de los codificados en el ADN. Su composición química es idéntica a la de la leucina, pero la colocación de sus átomos es ligeramente distinta, dando lugar a propiedades diferentes.

Funciones
La isoleucina colabora en la síntesis de hemoglobina; coadyuva en el metabolismo de los hidratos de carbono (previene cuadros de hipoglucemia); tiene un papel preponderante en la biosíntesis de proteínas musculares y participa junto a la *valina* y la *leucina* en la producción de energía muscular, mejorando la resistencia a la fatiga y cansancio muscular.

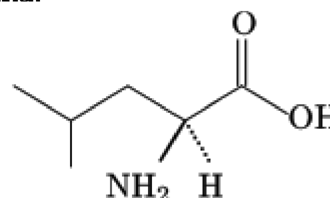
Efectos Adversos
No conocidos.

Fuentes
Se le encuentra en los alimentos ricos en proteínas como carne, pollo, pescado, huevos y productos lácteos. Entre los alimentos de origen vegetal lo encontramos en granos y cereales, nueces, legumbres, papayas, aceitunas, el coco, almendras, albaricoques, nueces y pistachos.

Dosis
En adultos se prescriben alrededor de 500-1.000 mg diarios, pudiéndose duplicar hasta 3.000 mg diarios según los postulados de la medicina ortomolecular. Puede consumirse preferentemente antes de las comidas y con jugos de frutas, evitando su consumo junto con leche. El consumo de L-isoleucina debe ser equitativamente balanceado con L-valina y L-leucina.

Leucina
Este aminoácido (también conocido como ácido L-2-amino-4-metilvaleriánico) se halla codificado en el ARN mensajero. Junto a la valina y la isoleucina forma parte del conjunto de los aminoácidos de cadena ramificada. La frecuencia media de aparición en las proteínas es del 9%.

Funciones
Participa en la síntesis de enzimas y proteínas corporales; colabora en la síntesis de endorfinas; incrementa el vigor y la resistencia física; ejerce un papel protector a nivel hepático; y coadyuva en el metabolismo de los hidratos de carbono.
Puede colaborar en la prevención de las roturas fibrilares de los músculos que suelen producirse después de sufrir golpes o tensión severa. También puede ser beneficiosa para individuos que padecen fenilcetouria, razón por la cual el organismo no puede metabolizar el aminoácido fenilalanina.
La deficiencia hereditaria de las enzimas involucradas en su metabolismo genera un conjunto de transtornos conocidos como desórdenes del metabolismo de la leucina. En esos casos, el cuerpo no es capaz de degradar a uno de los muchos metabolitos de este aminoácido esencial, como resultado de lo cual su concentración en el cuerpo alcanza niveles tóxicos.



Se han reportado aproximadamente 60 casos de esta enfermedad, que generalmente deriva en *acidosis metabólica*, la cual, si no es tratada, puede provocar trastornos neurológicos, coma y la muerte.

Efectos Adversos
No conocidos en las dosis habituales. Su consumo excesivo en productos dietéticos puede actuar como factor precipitante de pelagra debido a la disminución en la concentración de nucleótidos de nicotinamida en sangre e hígado. Al respecto, puede inhibir la actividad de la enzima kinurinasa e incrementar la actividad de la picolinato carboxilasa, vinculadas también a los casos de pelagra.

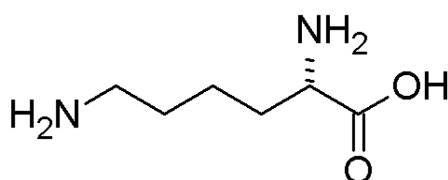
Fuentes
Se lo halla en cocos, almendras, duraznos, papaya, olivo, pistacho y nueces.

Dosis
En adultos se prescriben entre 500 a 1.500 mg diarios, pudiéndose duplicar según los postulados de la medicina ortomolecular. Puede consumirse junto a jugos de frutas o agua, evitando su consumo junto a leche. Su ingesta debe ser balanceada equitativamente junto a L-isoleucina y L-valina.

Lisina
En las plantas y en los microorganismos la lisina se sintetiza a partir de ácido aspártico. La lisina se metaboliza en los mamíferos para dar acetil-CoA, a través de una transaminación inicial con α-cetoglutarato.

Funciones
Participa junto a la *metionina* en la síntesis del aminoácido *carnitina;* y junto a la *arginina* en la producción de hormona de crecimiento en hipófisis. Tiene una buena respuesta inhibitoria sobre el Herpes virus (Griffith R., 1978). Participa en la síntesis de colágeno; colabora en el transporte y absorción del calcio; participa activamente en el metabolismo de los ácidos grasos; mejora las funciones gástricas y mejora el apetito en los niños. Asimismo, actúa como factor hiperglucémico.

Existen conjugados de lisina que resultan prometedoras para el tratamiento del cáncer, pues al parecer provocan que las células cancerosas se autodestruyan cuando el fármaco se utiliza en combinación con el uso de fototerapia, sin dañar a las células no cancerosas (Alabugin I, 2007).
La lisina, ingerida con L-carnitina, ayuda a que la carnitina disminuya notablemente los niveles de colesterol en la sangre. Por otra parte, su consumo en la niñez mejora el intelecto. La lisina demostró estimular la liberación de la hormona del crecimiento. Esto ha hecho que se utilice, sola o combinada con otros aminoácidos, para estimular el crecimiento en niños y retrasar el envejecimiento en ancianos.



La lisina es un aminoácido esencial limitante para muchas especies animales de importancia zootécnica. En el caso de la nutrición del ganado lechero, la lisina es limitante junto con la metionina, pero no se puede emplear lisina sintética directamente debido a que la fermentación microbiana en el rumen la destruye extensamente

Efectos Adversos
No conocidos en las dosis usuales. La administración de más de 2 gramos en una sola toma (en la forma de hidrocloruro de lisina) puede producir acidosis. El consumo de elevadas dosis de lisina durante períodos prolongados puede inducir deficiencias de arginina (por mecanismos de competencia), lo cual puede afectar la fucnión inmunitaria e incrementar la posibilidad de padecer arteriosclerosis.

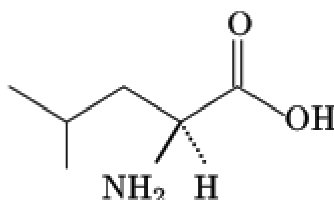
Fuentes
Las principales vegetales de lisina son las carnes (vacuna, puerco, ave), pescado (bacalao y sardinas), quesos (en especial el parmesano), huevos, quinoa, soja, zanahorias, pepino, remolacha, menta, apio, espinacas, nabos, alfalfa, ciruelas, peras, papaya, manzana y uvas.

Dosis
En adultos se prescriben entre 500 y 1.500 mg diarios. En medicina ortomolecular hay quienes la prescriben hasta 6.000 mg diarios (bajo supervización médica siempre).
Puede consumirse junto a jugos de fruta y agua, evitando su consumo con lácteos. Hacerlo preferentemente media hora antes de las comidas principales. Cuando se trate el herpes, la ingestión de lisina debe estar acompañada de un tenor bajo en arginina, evitando el consumo de nueces, semillas, chocolate, entre otros. La vitamina C tiene un efecto protector sobre los niveles corporales de lisina, de ahí que se recomiende ingerir hasta 1 g de esta vitamina (por cada 1.500 mg de lisina), en especial durante el tratamiento del herpes.



Metionina
Se trata de un aminoácido azufrado. El cuerpo utiliza la metionina para producir creatina y utiliza el sulfuro de la metionina para proporcionar un metabolismo y un crecimiento normal.

Funciones
Colabora en la síntesis endógena de *cistina, cisteína* y *taurina;* así como en la síntesis de fosfatidilcolina, adrenalina, hemoglobina, carnitina y bilis en vesícula biliar. Ayuda a disminuir los niveles de cobre en hígado. Permite un mejor aprovechamiento del selenio corporal y el mantenimiento de la enzima glutatión-peroxidasa, es antioxidante, mantiene sanos la piel, cabellos y uñas; regula el metabolismo del colesterol (evitando su acúmulo en exceso) y es un aportante de azufre y grupos metilo al organismo.
La ingestión de metionina junto a fenilalanina y tirosina puede ayudar a la conversión de la noradrenalina a adrenalina. Algunos trabajos dan cuenta que la metionina (500 mg, 3 veces al día) colabora en reducir la adherencia de bacterias en tracto urinario, de modo similar a como lo hacen los arándanos (Funfstuck R. et al., 1997). Se ha postulado que la eyaculación precoz puede ser aliviada con la ingesta de 1.500 mg de metionina, junto a 300-500 mg de magnesio y 50 mg de vitamina B-6, divididos en 3 dosis diarias (Colastra J, 1996).



La metionina protege al organismo de las radiaciones, así como de la aparición de radicales libres tras el consumo excesivo de alcohol. Su incorporación en tabletas de paracetamol ha demostrado disminuir la toxicidad de esta droga (Neuvonen P. et al., 1985). Por otra parte existen evidencias que la metionina mejora la movilidad en la enfermedad de Parkinson (Meninger V. et al., 1982; Smythies J. & Halsey J., 1984).

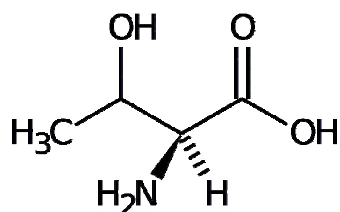
Efectos Adversos
En las dosis adecuadas es muy bien tolerada. En dosis superiores a los 5 g puede ocasionar náuseas y vómitos. Los comprimidos o tabletas suelen tener olor azufrado, lo cual puede generar sabor desagradable al consumirlas.
Las personas que estén con tratamiento o suplementación con metionina deberán consumir folatos en cantidades suficientes, vitamina B-6 y vitamina B-12. Por otra parte, la metionina podría interferir con la acción de la levodopa (Toborek M. et al., 1994). Si bien se conoce que la metionina es un eficaz antioxidante, su derivado: la homocisteína, por el contrario se comporta como prooxidante. De modo tal que se requieren adecuados niveles de vitamina B-6 para reconvertir la homocisteina en el antioxidante cistationa.



Fuentes
Las principales fuentes son carnes, lácteos, pescado, coles, ajos, coliflor, manzanas y piñas.

Dosis
Se prescribe para adultos entre 1.000 y 3.000 mg diarios, pudiéndose duplicar según los postulados de la medicina ortomolecular. Conviene tomarlo media hora antes de las principales comidas.

Treonina
Al igual que la isoleucina, la treonina (a diferencia de todos los demás aminoácidos) tiene dos carbonos asimétricos. En relación con todos los aminoácidos, participa como promedio en un 6% de la composición de las proteínas. El precursor para su biosíntesis es el ácido aspártico. La L-treonina se obtiene casi preferentemente mediante un proceso de fermentación por parte de los microorganismos (por ejemplo levaduras modificadas genéticamente), aunque también puede obtenerse por aislamiento a partir de hidrolizados de proteínas para su uso farmacéutico.



Funciones
Participa en la formación de colágeno y elastina; colabora en la formación del esmalte de los dientes y uñas; ayuda a transportar el fosfato en las fosfoproteínas; actúa como agente protector frente a infecciones intestinales; favorece la absorción de otros nutrientes; mantiene el equilibrio del metabolismo graso y junto con la metionina y el ácido aspártico, interviene en las labores de desintoxicación del hígado.

Efectos Adversos
No conocidos en las dosis usuales.

Fuentes
Encontrado en huevos, leche, gelatina y otras proteínas. Los vegetarianos que no sigan una dieta equilibrada pueden tener carencias de treonina, y lisina, pues casi todos los cereales son deficientes en estos 2 aminoácidos.

Dosis
En adultos se prescribe a razón de 1.000-1.500 mg diarios, pudiéndose incrementar hasta 3.000 mg diarios según los postulados de la medicina ortomolecular. Su efectividad es mayor consumiéndolo media hora antes de las comidas principales, evitándose su consumo junto a leche.

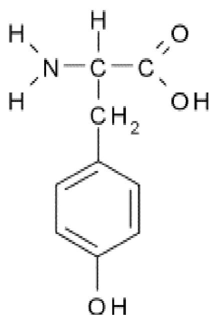
Triptofano

Es uno de los 20 aminoácidos incluídos en el código genético perteneciendo al grupo de los aminoácidos no polares o hidrófobos.

Funciones

Es esencial para promover la liberación del neurotransmisor serotonina, involucrado en la regulación del sueño (la serotonina es precursora de la melatonina), el placer, mejorar cuadros depresivos, etc. Al regular los niveles de serotonina en cerebro, se perciben mejorías en cuanto a la atenuación de la ansiedad, insomnio y estrés.

El triptófano es muy útil en problemas de obesidad y bulimia, donde el componente ansioso juega un rol importante. La ingesta del 5-HTP (900 mg/día) ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de la obesidad. En total tres ensayos clínicos en pacientes obesos han demostrado un descenso en la ingesta dietética y la subsiguiente pérdida de peso tras la suplementación con 5-HTP (Schweiger U. et al., 1986; Cangiano C. et al., 1992). Al actuar sobre el estrés colabora indirectamente a controlar los niveles de insulina ya que esta hormona es reveladora del estado de nuestro sistema nervioso (Godwin G. et al., 1990).



Asimismo, el triptofano ayuda a la formación de vitamina B3 o Niacina. De hecho con cada 60 miligramos de triptófano proveniente de la dieta nuestro cuerpo elabora 1 mg. de *niacina*. Junto a la tirosina, tendría efectos benéficos en el manejo de la depresión (Galenberg A. et al., 1990).

Para sintetizar serotonina, el cuerpo necesita además de triptófano, ácidos grasos omega 3, magnesio y zinc. Por tal motivo, alimentos ricos en magnesio como las bananas, las nueces, las legumbres, las verduras y el germen de trigo, son potencialmente benéficos en depresión (Byerly J. et al. (1987).

La secuencia de formación de la serotonina a partir del triptofano es:

Triptófano —> 5-Hidroxitriptófano (5-HTP)—>5-Hidroxitriptamina— >Serotonina

Con la administración del 5-HTP se logra evitar el paso limitante en la producción de serotonina que supone la enzima *triptófano hidrolasa*. Dicha enzima puede ser inhibida por numerosos factores (por ej. estrés, insulino-resistencia, deficiencia de vitamina B6 y/o de magnesio). Por lo tanto, se considera más potente y eficaz su suplementación que la del triptófano a la hora de potenciar la producción de serotonina y melatonina. Comercialmente, el 5-HTP se extrae de la semilla de una planta africana denominada *Griffonia simplicifolia* (Poldinger W. et al., 1991).

En otro orden de cosas, se constató que los niveles de triptófano sanguíneos pueden hallarse disminuidos en casos de fibromialgia. En varios estudios, los pacientes ingiriendo 5-HTP refirieron disminución significativa de los puntos hipersensibles y de la intensidad del dolor subjetivo, y mejorías significativas en la rigidez muscular, los patrones del sueño, la ansiedad y la fatiga, comparados con el placebo (Carusso I. et al., 1990; Puttini P. et al, 1992).

En casos de ataques de pánico se ha informado que el 5-HTP puede resultar de utilidad (Schruers K. et al., 2002; Marón E. et al., 2004).

Un estudio sobre el 5-HTP para las migrañas informó de una significativa reducción del dolor y la duración de las crisis en un 71% de los sujetos testados. Otros estudios de larga duración con pacientes que sufrían migrañas han demostrado asimismo resultados positivos (Titus F. et al., 1986; Ribeiro C, 2000). Similares resultados pudieron ser vislumbrados en niños con migrañas (De Giorgi G. et al., 1987).

Efectos Adversos
En dosis usuales es bien tolerado. La sobredosificación puede producir ensoñación intensa y/o desvelamiento. No debe utilizarse cuando se están tomando fármacos antidepresivos o tranquilizantes. Debido a que se conoce que la serotonina es un neurotransmisor que puede causar broncoconstricción en asmáticos, se recomienda evitar la suplementación con triptófano o 5-HTP en estos casos. En un ensayo doble ciego, cuando el triptófano se retiró de la dieta estándar, los pacientes asmáticos mejoraron. Esto sugiere que una dieta baja en triptófano puede ser beneficiosa en estos casos (Urge G. et al., 1983).

Fuentes
Abunda en los huevos, pavo, pollo, leche, queso, pescado, huevos, los cereales integrales, el chocolate, la avena, los dátiles, las semillas de sésamo, girasol y calabaza, los garbanzos, los cacahuetes o maníes, la manteca de maní, el tofu, la soja y la spirulina.

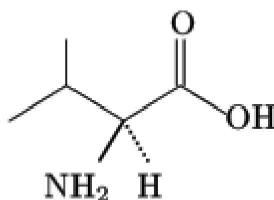
Dosis
El rango de dosificación es muy variable y depende de la afección a tratar. El mismo ronda entre 25 a 900 mg de 5-http (5-Hidroxi-triptamina) al día.
Sin embargo, la dosis más común es 100 mg de 5-HTP al día, fuera de las comidas. Para un mejor metabolismo, el triptófano requiere la existencia de niveles adecuados de vitamina B6 y de Magnesio. Debe consumirse media hora antes de las principales comidas.



Valina
Conocido como ácido L-2-aminoisovaleriánico, forma parte del código genético. Junto a la leucina y la isoleucina forma parte del conjunto de los aminoácidos de cadena ramificada. Fue obtenido por hidrólisis de la caseína y aislado por primera vez por el químico alemán Emil Fischer en 1901.

Funciones
Se encuentra en alta concentración en los músculos, favoreciendo la recuperación muscular después de los ejercicios físicos (generalmente en sinergia con la leucina e isoleucina). Los individuos que han sufrido una lesión movilizan los aminoácidos de cadena ramificada desde sus músculos para sintetizar glucosa en el hígado.
Colabora en la restauración del equilibrio ácido base alterado en cuadros de adicción a drogas o por intoxicación con fármacos o alimentos. Colabora a reducir el apetito, mejora la calidad del sueño y es un auxiliar en casos de bulimia.

Juega un papel importante en la cicatrización de heridas y en el crecimiento de tejidos nuevos. La llamada "enfermedad de la orina de jarabe de arce" es un cuadro causado por la incapacidad del organismo de metabolizar leucina, isoleucina y valina; esta enfermedad recibe este nombre porque la orina de las personas afectadas por ella tiene el aspecto del jarabe de arce. La deficiencia de este aminoácido puede afectar a la mielina que cubre los nervios.
Tiene una estructura tan similar a la leucina e isoleucina que incluso se ha podido constatar que en ocasiones se reemplazan entre sí en determinadas posiciones.



Efectos Adversos
En las dosis usuales no han sido documentados. El exceso de valina puede generar alucinaciones y trastornos en la piel. Cuando todos estos aminoácidos (isoleucina, leucina, valina) se hallan en exceso en función de la síntesis proteica, suelen ser transaminados con alfa-cetoglutarato para dar lugar a alfa-cetoácidos ramificados. Si este primer paso no ocurre con normalidad pueden darse algunos trastornos que en neonatos se suele manifestar como acidosis, por ej. la hipervalinemia cuya causa principal es la deficiencia de las deshidrogenasas de los cetoácidos ramificados.

Fuentes
Se halla principalmente en pescados y en algunos cereales.

Dosis
Se suelen administrar entre 1.000 y 1.500 mg diarios, pudiéndose duplicar en casos de emplearse en medicina ortomolecular. La ingesta de L-valina debe ser equitativamente balanceada con isoleucina y leucina. Conviene su suministro media hora antes de cada comida.

Proteínas Vegetales de Interés Medicinal

Entre las proteínas vegetales de importancia medicinal figuran las que cumplen con funciones proteolíticas (vía interna) y antiinflamatorias (vía externa) como la ***bromelaína***, ***papaína*** y ***ficina*** obtenidas de *Ananas sativa* (frutos), *Carica papaya* (látex) y *Ficus carica* (frutos). Entre las antihelmínticas figura la ***cucurbitina*** proveniente de las semillas de calabaza *(Cucurbita pepo).*
Asimismo, existen prótidos de interés tinctóreo como es el caso de la ***betalaínas*** provenientes de la *remolacha azucarera (Beta vulgaris)* que proveen para la industria un tinte rojizo. En tanto, existen prótidos considerados tóxicos para el ser humano como la ***ricina*** de *Ricinus communis* (no está presente en el aceite), los péptidos de algunos hongos, los ***derivados aminoacídicos*** de las *almortas* (*Lathyrus*

spp) causantes de latirismo y las ***lectinas*** presentes en las semillas de *Phytolacca americana.* Entre las especies proveedoras de *aminoácidos esenciales* tenemos en primer lugar a la ***levadura de cerveza*** *(Saccharomyces cerevisiae)* proveedor de todos los aminoácidos esenciales entre los que destacan *lisina* y *triptofano*. Además es una importante fuente de vitaminas del grupo B y excelente normalizador de la flora intestinal cuando esta se encuentra afectada por la toma de antibióticos.

Las semillas del ***fenogreco*** o ***alholva*** *(Trigonella foenum-graecum*) contienen cerca de un 30% de proteínas, siendo útiles como hipocolesterolemiantes e hipoglucemiantes. En la India representan un recurso nutricional de primer orden.

El alga ***espirulina*** *(Spirulina maxima)* también representa otro excelente recurso nutricional al proveer la mayoría de los aminoácidos esenciales. Las semillas de la ***soja*** *(Glycine soja)* contienen una proporción cercana al 30% de contenido proteico, siendo importante el aporte del aminoácido esencial *lisina.* Con menor aporte proteico figuran los cereales: *arroz, cebada, maíz y avena.*

Otros vegetales de enorme importancia proteica son el amaranto y la quinoa, de las cuales se entregarán sendas monografías.

Referencias

- Alabugin I (2007). Chemists Kill Cancer Cells With Light-activated Molecules. Florida State University. Science daily, August 9.
- Alba-Roth J, Muller O, Schopohl J and von Werder K (1988). Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clinical Endocrinol & Metabolism* 67: 1186-9.
- Byerly J. et al. (1987). 5-Hidroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects. *J Clin Psychopharmacol*. 7 (3):127-37.
- Cangiano C, Ceci F, Cascino A et al. (1992). Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 56: 863-867.
- Carusso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, Azzolini V. (1990). Double-blind study of 5-hy-droxitryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromylagia syndrome. *J Int Med Res* 18(3):201-9.
- Colastra J. (1996). Manual Lamberts Español. Preparados dietéticos y vitamínicos. España.
- De Giorgis G, Miletto R, Iannuccelli M, et al. (1987). Headache in association with sleep disorders in children: a psychodiagnos-tic evaluation and controlled clinical study-L-5-HTP versus placebo. Drugs Exp Clin Res. 13:425-433.
- Funfstuck R, Straube E, Schildbach O, et al. (1997). Prevention of reinfection by L-methionine in patients with recurrent urinary tract infection [in German]. *Med Klin*. 92:574-581.
- Gelenberg A, Wojcik J, Falk W et al. (1990). Tyrosine for depression: a double-blind trial. *J Affect Disord* 19:125-132.
- Gerber D, Gerber M. (1977). Specificity of a low free serum histidine concentration for rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*. 30:115-127.
- Goodwin G, Cowen P, Fairburn C et al. (1990). Plasma concentra-tions of tryptophan and dieting. *BMJ* 300:1499-1500.
- Greenstein J, Winitz M, Gullino P, Birnbaum S (1955). The prevention of ammonia toxicity by L-arginine and related compounds.*Arch Biochem Biophys.* 59(1):302-3.
- Griffith R, Norins A, Kagan C. (1978). A multicentered study of lysine therapy in Herpes simplex infection. *Dermatologica.* 156 (5): 257-267.

- Http://es.wikipedia.org/.
- Levillain O, Parvy P and Hus-Citharel A (1996). Arginine metabolism in cat kidney. *J Physiol.* 491(Pt 2): 471–477.
- Marón E et al. (2004). The effect of 5-hydroxytryptophan on cholecystokinin-4-in-duced panic attacks in healthy vol-unteers. *J Psychopharmacol.* 18 (2): 194-9
- Meininger V, Flamier A, Phan T. et al. (1982). L-methionine treatment of Parkinson's disease: preliminary results [in French]. *Rev Neurol (Paris).* 138: 297-303.
- Mizunuma T, Kawamura S and Kishino Y (1984). Effects of Injecting Excess Arginine on Rat Pancreas. *J Nutrition* 114 (3): 467-471.
- Neuvonen P, Tokola O, Toivonen M, et al. (1985). Methionine in paracetamol tablets, a tool to reduce paracetamol toxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 23: 497-500.
- Palmer R, Ashton D & Moncada S (1988). Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginin. *Nature* 333: 664-6.
- Pinals R, Harris E, Burnett J et al. (1977). Treatment of rheumatoid arthritis with L-histidine: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Rheumatol*.4:414-419.
- Poldinger W et al. (1991). A Functional-dimen-sional Approach to Depression: Serotonin Deficiency as a Target Syndrome in a Comparison of 5-hydroxytryptophan and Fluvoxamine. *Psychopathology*. 24(2):53-81.
- Puttini P et al. (1992). Primary Fibromyal-gia Syndrome and 5-hydroxy-L-tryp-tophan: A 90-day Open Study. *J Int Med Res*. 20(2):182-89.
- Ribeiro C. (2000). L-5-Hydroxytryptophan in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blind, rand-omized, placebo-controlled study. For the Portuguese Head Society. *Headache.* 40(6):451-6.
- Schruers K et al. (2002). Acute L-5-hydrox-ytryptophan administration inhibits carbón dioxide induced panic in panic dis-order patients. *Psychiatry Res* 113(3):237-43.
- Schweiger U, Laessle R, Kittl S et al. (1986). Macronutrient intake, plasma large neutral amino acids and mood during weight-reducing diets. *J Neural Transm* 67:77-86.
- Smythies J, Halsey J. (1984). Treatment of Parkinson's disease with L-methionine. *South Med J.* 77:1577.
- Titus F et al. (1986). 5-Hydroxytryptophan versus Methysergide in the Prophylaxis of Migraine. Randomized Clinical Trial. *Eur Neurol.* 25(5):327-29.
- Toborek M. and Hennig B (1994). Is methionine an atherogenic amino acid? *J Opt Nutr*. 3:80-3.
- Urge G et al. (1983). Effect of dietary tryptophan restrictions on clinical symptoms in patients with endogenous asthma. *Allergy* 38:211-12.

MONOGRAFÍAS SELECTAS: AJO



Nombre Científico: *Allium sativum* L.

Familia: Alliáceas.

Nombres Populares:

Español: *ajo*
Portugués: *alho, alho hortense*
Inglés: *garlic*
Otros: *aglio (Italiano), ail (Francés), Knoblauch (Alemán).*

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual perenne, caracterizada por crecer formando bulbos (popularmente conocidos como "cabezas") de hasta 20 dientes o más. El tallo nace desde de estos bulbos, pudiendo alcanzar una altura de 50 cm. A partir de la vaina alargada que rodea al tallo nacen las hojas, lineares, dispuestas en forma de roseta. Las flores son blancas o rosadas, conformando una umbela en el extremo del tallo que se cierra antes de la floración.

HÁBITAT

El *ajo* es originario de Asia Central, probablemente del sudoeste de Siberia. En la actualidad se encuentra distribuido y cultivado en casi todo el mundo.

PARTE UTILIZADA

Bulbos. La forma de recolectar los bulbos es a través de la observación de la marchitez de alrededor del 20% de las plantas. Una vez arrancados, se dejan en el campo hasta que las hojas se sequen totalmente. Luego se almacenan en un lugar seco y fresco.

HISTORIA

El uso del *ajo* se remonta a los comienzos de la humanidad. El término *Allium* derivaría del celta *all* = *caliente, picante*. Tres mil años a.C era utilizado por los sumerios para combatir parasitosis y prevenir epidemias. Ha sido mencionado 22 veces en el papiro egipcio de Ebers que data de aproximadamente el 1500 a.C., mencionándose varios usos: cefaleas, trastornos cardíacos, mordeduras de serpiente, parásitos y tumoraciones. Asimismo, existen escritos que mencionan a un dentista egipcio llamado Hesy Ra, que solía taponar las caries de sus pacientes con un empaste basado en dientes de *ajo* mezclado con miel, lo cual proporcionaba inmediato alivio.
El historiador griego Herodoto hizo mención al consumo de *ajo* por parte de los esclavos egipcios para evitar que las epidemias de tifus y cólera mermaran sus fuerzas durante la construcción de la pirámide de Keops. Incluso en algunas obras de Homero se hace referencia al uso propiciado por los *iatros* (médicos griegos) que lo empleaban junto con hierbas aromáticas en calidad de analgésico y desinfectante de heridas de guerra.
Otros escritos hacen referencia al empleo del *ajo* durante los primeros Juegos Olímpicos llevados a cabo en Grecia, el cual era empleado como estimulante. También las culturas nórdicas, representadas en el mundo antiguo por los fenicios y vikingos, lo llevaban en sus navíos para mantener el vigor y fuerzas durante las largas travesías.

Los romanos conocieron las virtudes del *ajo* a partir de los usos conferidos por los griegos. Plinio el Viejo hace mención a 61 usos terapéuticos del *ajo.* Hipócrates refería sus propiedades diuréticas y laxantes mientras que Aristóteles lo recomendaba contra la hidrofobia.


Dioscórides

Quizás el máximo difusor romano de las virtudes del *ajo* haya sido el médico militar y viajero *Dioscórides* a través de sus escritos. Al llegar la Edad Media, el *ajo* sufre una etapa de eclipsamiento, ya que se lo relacionaba con conjuros malignos al formar parte de muchas fórmulas elaboradas por las "brujas". Durante la epidemia de peste, la población pobre colocaba ristras de *ajo* en sus hogarescomo preventivo. Este uso por la clase humilde hizo relacionar al *ajo* con la pobreza, a tal punto que el rey de Castilla Alfonso XI, en el año 1330, funda la *Orden de la Banda* en la cual prohibía su consumo a nobles e hidalgos caballeros, bajo pena de no ser admitidos en la corte durante 30 días. A tal fin, se solía "oler" a todo aquel que se acercaba al rey.

En Inglaterra se comienza a cultivar en 1540. En tiempos isabelinos, era considerado alimento de campesinos. Se le conocía corrientemente como "la medicina del pobre", de especial valor para los hombres del mar, debido a su poder de calmar la disposición a vomitar. Bullein, en su Book of Simples (Libro de plantas) de 1562, lo consideraba una tosca forma de medicina y de lo más desagradable "para las bellas damas" que "prefieren dulces alientos seguidos de suaves palabras".

Hacia fines del siglo XVIII en la zona de los Balcanes, se mantenía aún la costumbre de colocar ristras de *ajo* en las noches de luna llena sobre puertas y ventanas de las casas con el fin de ahuyentar a los espíritus malignos conocidos como *wurdalaks.*

En 1844 el Dr. Twertheim aisla el aceite de *ajo* para uso culinario y medicinal. Ya en el siglo XX, los médicos que acompañaban a las tropas durante la Primera Guerra Mundial, utilizaban extractos de *ajo* para evitar infecciones y gangrenas en las heridas de los soldados. En la década del '30 el doctor Ragnar Huss realiza con éxito los primeros ensayos terapéuticos con extractos de *ajo* en casos de poliomielitis. A principios de 1950 es aislada la *alicina,* mientras que los chinos comienzan a tratar los síntomas de la gripe con inyecciones de extracto de *ajo.* En la década del '60, científicos japoneses logran demostrar que las inyecciones de *ajo* inhibían el crecimiento de algunos tipos de células tumorales en ratas. En la década del '70 y '80 la cantidad de estudios relativos a los beneficios del *ajo*, llama la atención del Instituto del Cáncer de USA, quien lo recomienda en la dieta diaria como método preventivo. Por último, dado los contínuos avances acerca del uso terapéutico de este bulbo, se realiza en 1991 el Primer Congreso Mundial sobre Ajo.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos azufrados (0,1- 0,2%):

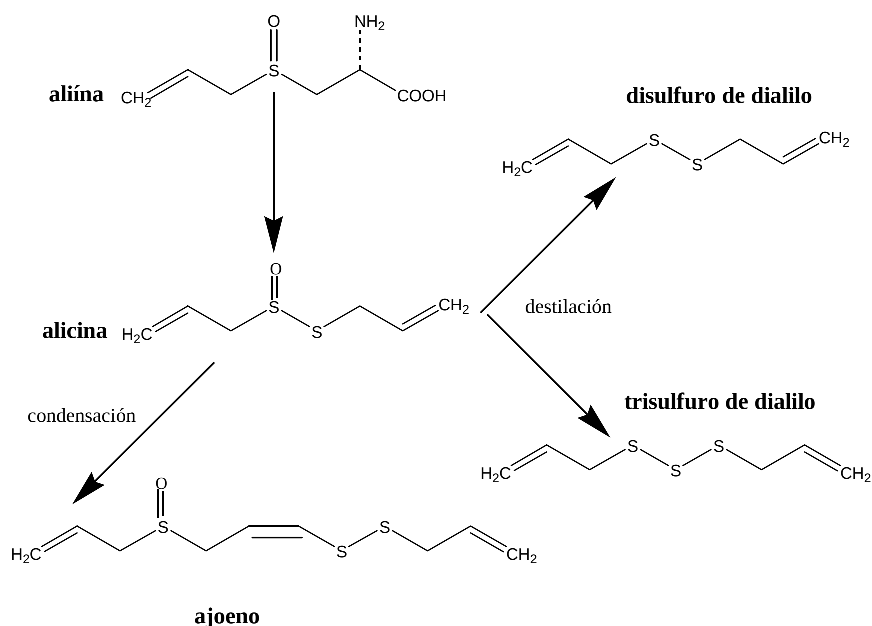
- Solubles en agua: Derivados de la *cisteina*: *S-alil-cisteina* (21%)*; S-alil-mercaptocisteina, S-metilcisteina* y *gamma-glutamil-cisteina.* Este último componente da origen a la *S-alil-cisteina*. Caracterizan por ser inodoros.

- Solubles en aceite: *Sulfuro dialílico; disulfuro dialílico (dialil-disulfuro), alicina* (u *óxido de disulfuro dialílico), trisulfuro dialílico (dialil-trisulfuro); trisulfuro alilmetílico; aliina* (precursor de la *alicina), ditiínas, vinilodítiínas* y *ajoene.* Caracterizan por ser olorosos.

La *alicina* es un componente oxidante producido por el *ajo* crudo cuando sus células se rompen (durante el acto del corte por ejemplo). En su producción interviene una enzima denominada *aliinasa* la cual cataliza la conversión de *aliina* en *alicina,* en contacto con el aire y siempre y cuando el pH sea superior a 3 (Lawson L. & Hughes B., 1992). A continuación, la *alicina* sufre una descomposición rápida hacia compuestos sulfurosos solubles en aceite tales como *sulfuro dialílico, disulfuro* dialílico y *trisulfuro dialílico.* Esta trasformación puede ocurrir también por destilación de la *alicina*. Asimismo, en presencia de la acción conjunta del calor y de determinados solventes orgánicos (autocondensación), la *alicina* puede trasformarse en *ajoene* y *vinilodítiínas,* los cuales también son compuestos solubles en aceite.

Todos ellos caracterizan por ser fuertemente olorosos. La combinación de tres moléculas de *alicina* da lugar a dos moléculas de *ajoene: cis* y *trans.* Los compuestos azufrados que se extraen del *ajo* pueden variar según las condiciones de obtención.

Por ejemplo, la destilación en corriente de vapor permite obtener *disulfuro dialílico.* Los procesos naturales de añejamiento en los que se troza el *ajo* crudo y se coloca en conserva dentro de tanques de acero durante no menos de 20 meses de procesamiento, permite convertir los compuestos irritantes en compuestos sulfurosos solubles en agua, más estables y seguros, como la *S-alil-cisteina, S-alilmercaptocisteina, S-metil-cisteina* y *aminoácidos sulfurosos.* También en los procesos de cocción o en maceraciones en vinagre (a la antigua usanza china).se obtienen compuestos solubles en agua



Compuestos no azufrados: *allixina* (compuesto fenólico), *saponinas, polisacáridos* (fructosanos)*, mucílago, minerales y oligolementos.*

CONTENIDO ALIMENTICIO

En 100 g de *ajo* crudo o fresco encontramos: calorías (128-135); proteinas (6,1 g principalmente *aliinasa),* aminoácidos libres (1,2 g principalmente *arginina)*, hidratos de carbono (27,5 g principalmente fructosanos), grasas (0,1 g), agua (64 g), fibra (0,7-1,5 g), cenizas (1,5 g), calcio (38 mg), fósforo (134 mg); magnesio (26 mg); azufre (80 mg), iodo (0,004 mg); sílice (trazas); sodio (45 mg); hierro (1-1,4 mg); níquel (10 μg); selenio (20 μg); pro-vitamina A (0,1 mg); vitamina B1 (0,1-0,2 mg); vitamina B2 (0,08-0,10 mg); vitamina B3 (0,6 mg); vitamina C (14-17 mg). (Elmadfa I. *et al*., 1994; Blumenthal M. *et al*., 2000).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Desde 1844 hasta la fecha se han descubierto más de 200 sustancias componentes del *ajo.* Entre ellos, la *alicina* ocupó siempre el lugar más destacado, pensándose que era la sustancia más activa desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, estudios desarrollados en los últimos veinte años han demostrado que los compuestos azufrados solubles en agua (presentes en el *ajo añejado* o *ajo estacionado)* podrían ser quizás aún más activos. Los trabajos con *ajo añejado* se describirán con la sigla *AGE (Age Garlic Extrac).* Quienes dudaban de los efectos del *ajo,* alegaban que al ser inhibida o destruida la *alicina* por medio de la cocción, se perdían todas propiedades terapéuticas.

Por este motivo, muchos médicos recomendaban la ingesta de *ajo* crudo, lo cual resultaba "antisocial" para algunos pacientes. Sin embargo, los últimos conocimientos aportados acerca de la transformación de la *alicina* hacia compuestos más activos durante la cocción o añejamiento,ha originado un nuevo viraje desde el punto de vista alimenticio y terapéutico. Destacan en el *ajo* sus propiedades antiparasitarias, antihepatotóxicas, antihipertensivas hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antiagregantes plaquetarias, antimicrobianas, antitumorales y antioxidantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Acción Hipolipemiante

Numerosos son los estudios que han intentado demostrar el valor de los diferentes extractos de *ajo* en procesos de hiperlipidemias. Sin embargo, existen algunas controversias respecto a la verdadera eficacia del ajo como hipolipemiante. Mientras que algunos estudios categorizan fehacientemente su accionar, otros dan cuenta de efectos discretos o modestos que apenas superan al placebo. Vale aclarar que los primeros estudios realizados con extractos de ajo revelaban un incremento inicial de lípidos en sangre y menores depósitos de grasas en hígado al cabo de unas pocas semanas. Esto se interpretó como una movilización de lípidos desde el hígado hacia el torrente circulatorio en un primer momento, para luego iniciar una disminución plasmática con posterior eliminación por tracto intestinal principalmente (Kritchevsky D. *et al*., 1980; Bordia A., 1981; Chi M. *et al.*, 1982).



A nivel sérico en ratas se pudo observar tras la administración de extractos secos de *ajo,* un descenso en los niveles de colesterol total y LDL-colesterol (con incremento del HDL-colesterol), y disminución en la cifra de triglicéridos (Kamanna V., 1982; Lau B., 1983; Adoga G., 1987). Estudios en animales han reportado que la actividad hipolipemiante del *ajo* estaría vinculado principalmente al compuesto *disulfuro-dialílico (dialil-disulfuro),* un subproducto de la *alicina.* Esta actividad se llevaría a cabo por medio de una inhibición en la síntesis de lípidos y a un incremento en la eliminación de esteroles ácidos y neutros (Fulder S., 1989).

Otros estudios realizados con extractos de *ajo* solubles en agua, demostraron inhibir la síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos cuando fueron administrados en hepatocitos de ratas (Liu L. & Yeh Y., 2001). En bajas concentraciones, actúan inhibiendo los primeros pasos de la biosíntesis de *colesterol*, a nivel de la enzima *beta-HO-metil-glutaril CoA reductasa* (Gebhardt R., 1993; Gebhardt R., 1995). Respecto a algunos reportes en los cuales se asegura que la *alicina* puede inhibir la síntesis de colesterol, los mismos no pudieron ser comprobados *in vitro* a través de cultivos de células hepáticas de roedores (Gebhardt R., 1992).

La actividad hipolipemiante también fue observada con el extracto añejado de *ajo* (AGE) administrado durante 2 semanas junto a una dieta de cereales a dos grupos de gallinas (unas con hiperlipidemia y otras con cifras lipídicas normales). Al finalizar el ensayo se pudo observar una reducción (de tipo dosis-dependiente) del colesterol total, LDL colesterol, apolipoproteina B y la actividad de *3 -HO- metil-coenzima A reductasa*, en el primer grupo de gallinas (Qureshi N. *et al*., 1990; Abuirmeileh N. *et al.,* 1991).

En cultivos de células hepáticas de roedores, el *AGE* demostró inhibir la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (Yeh Y. *et al*., 1994), mientras que otro estudio posterior demostró que los suplementos de *AGE* administrados junto a una dieta normal en humanos, promueve el descenso del LDL colesterol, permaneciendo sin cambios el HDL colesterol (Lin R. *et al*., 1995). Similares resultados fueron observados en otro estudio realizado sobre 41 pacientes con moderada hipercolesterolemia (220-290 mg/100 ml) a los cuales se les suministró 7,2 g diarios de *AGE* durante 6 meses. El agregado de semillas de *psyllum* incrementaría esta acción (Steiner M. *et al*., 1996). A su vez, el compuesto *S-alil-cisteina* demostró disminuir el índice aterogénico *in vitro* por medio de una acción inhibitoria sobre la oxidación de lipoproteinas de baja densidad (LDL), y sobre la activación del factor nuclear kappa B (Ho S. *et al*., 2001).

De acuerdo con un estudio doble ciego realizado en pacientes con hipercolestrolemia moderada a lo largo de 12 semanas, el agregado de extracto seco de *ajo* en pacientes que previamente habían recibido aceites omega de pescado, logra reducir los niveles de LDL que se mantenían inalterados (Holub B., 1995). En un estudio randomizado a doble ciego, controlado con placebo, efectuado sobre pacientes con moderada hipercolesterolemia, la administración de cápsulas de extractos de *ajo* con cubierta entérica conteniendo 9,6 mg de *alicina* sumado a una dieta pobre en grasas, demostró luego de 12 semanas de tratamiento, disminuir las cifras de colesterol total y LDL-colesterol, a la vez que el HDL-colesterol lograba incrementos significativos versus el placebo. Sólo las cifras de triglicéridos no demostraron variaciones (Kannar D. *et al*., 2001).
Sin embargo un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo, realizado con extractos de polvo deshidratado de *ajo* sobre 51 pacientes con hipercolesterlemia moderada, no arrojó resultados significativos (Gardner C. *et al*., 2001). Un metanálisis efectuado sobre 19 trabajos randomizados a doble ciego, controlados con placebo, determinó que los extractos de *ajo* presentan un modesto efecto reductor del colesterol total, en relación al placebo y la dieta (Stevinson C. *et al*., 2001). En tanto, otro estudio ha puesto en duda que el consumo de extractos de *ajo* junto a una dieta pobre en grasas logre incrementar el efecto hipolipemiante de la misma dieta (Spigelski D. & Jones P., 2001).

Actividad Antiagregante – Antitrombótica
En estudios realizados sobre modelos de superficies arteriales simuladas, el *AGE* (al igual que el *tocoferol)* ha demostrado poseer propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria inducida por agentes adherentes como el *ADP, colágeno, ácido araquidónico* o *adrenalina*, lo cual no estaría vinculado a la actividad antioxidante demostrada en el *ajo* (Srivastava K., 1986; Steiner M. & Lin R., 1994; Qureshi N. *et al*., 1994; Lin R., 1995).
Un trabajo clínico realizado sobre 20 pacientes relacionó una mayor actividad fibrinolítica del *ajo* crudo respecto al *ajo* cocido. Al cabo de 6 horas de la ingesta de ambas formas culinarias de *ajo,* se observó una actividad fibrinolítica del 72% en el grupo del *ajo* crudo contra un 63% del grupo que consumió *ajo* cocido (Chutani S. & Bordia A., 1981). Los principales parámetros sanguíneos observados tras una ingesta rica en *ajo* son elocuentes de la actividad antiagregante: *incremento en el fibrinógeno sérico y descenso del tiempo de coagulación y en la actividad fibrinolítica* (Lau B. *et al*, 1983).



ado a cabo en India, comprobó una sustancial reducción de la tasa de mortalidad en 222 pacientes afectos de coronariopatías de diferente grado, a los cuales se les administró jugo de *ajo* mezclado con leche, durante varios días (Aschenbach J., 1993). Este estudio arroja resultados similares al observado en la comunidad Jain 14 años antes (Sainani G. *et al*., 1979). La principal acción cardioprotectora fue vinculada a una mayor producción de *fibrinolisina* en el grupo de pacientes consumidores de *ajo* (Lau B., 1988; Kiesewetter J.*et al*.,1990), lo que al parecer dependería de la dosis ingerida, manteniéndose el efecto entre dos y cuatro semanas (Chutani S. *et al*., 1981; Legrani C. *et al*., 1993).
Entre los mecanismos propuestos figuran: inhibición de las vías de la *ciclooxigenasa* y *lipooxigenasa* (provocan menor producción de tromboxano), inhibición de la actividad de las fosfolipasas de las membranas, incorporación del *ácido araquidónico* dentro de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, e inhibición de la actividad del calcio dentro de las plaquetas (Fulder S., 1989; Srivastava K., 1986; Wagner H. *et al*., 1987).
Otros estudios han podido demostrar tanto *in vitro* como *in vivo,* que el *ajoene* también intervendría inhibiendo la función de agregación plaquetaria de manera reversible y en forma dosis-dependiente, siendo para muchos el componente antiplaquetario más potente entre los distintos componentes del *ajo* estudiados (Makheja A. *et al*., 1990; Apitz Castro R. *et al*.,1992). La actividad antiagregante del *ajoene* es sinergizante a la de otros productos tales como la *prostaciclina, forskolina, indometacina* y *dipiridamol.* Asimismo potencia la acción inhibitoria de la PGI_2 (Apitz Castro R. *et al*., 1987; Rendu F. *et al*., 1989).

Nuevas investigaciones han demostrado que otro de los mecanismos de acción en la inhibición de la agregación plaquetaria estaría determinado por la mayor producción de *oxido nitroso* a nivel intracelular, lo cual fue puesto en evidencia en tejidos placentarios expuestos a la acción de *epinefrina* y *adenosindifosfato.* Dicha actividad fue verificada tras la administración de los extractos acuosos y alcohólicos de *ajo* (Das Y. 1995; Khan N. & Soorana S., 1995).
Experimentalmente se pudo constatar que los compuestos sulfurosos solubles en agua *S-alil-cisteina* y *S-alil-mercaptocisteina* actúan inhibiendo el crecimiento y multiplicación de las células endoteliales, a la vez que disminuyen los niveles de *tromboxano B2.* La actividad disminuida del *tromboxano B2* también fue observada en pacientes que consumían un diente de *ajo* por día durante 26 semanas (Jung F. *et al*., 1992; Ali M. & Thomson M., 1995; Resch K. *et al*., 1995). Retomando el compuesto *S-alil-cisteína*, demostró reducir la mortalidad por incidencia de infarto cerebral en modelos hipertensivos en ratas (Kim J. *et al.,* 2006).
También se pudo constatar la actividad antiagregante plaquetaria *in vitro* del compuesto *metil-alil-trisulfuro,* presente mayoritariamente en el vapor destilado del aceite de *ajo* (Ariga T. *et al*., 2000). En un estudio randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, se pudo observar una reducción (incluyendo algunas regresiones) de placas arterioescleróticas alojadas en arteria femoral y carótida, del 5-18% en promedio, luego de 48 meses de seguimiento (Koscielny J. *et al*., 1999). Por último, el extracto acuoso de ajo ha demostrado *in vitro* la formación de nanoplacas en modelos de arterioesclerosis experimental, en dosis de 0,2-5 g/l (Siegel G. et al., 2004).

Actividad Antitumoral

Numerosos estudios relacionaron los beneficios de la inclusión del *ajo* en la dieta diaria y una menor tasa de incidencia de cáncer. Una pormenorizada investigación estadística realizada a fines de la década del '80 por el Instituto Nacional del Cáncer de USA, sobre 1.695 personas (de las cuales 564 padecían cáncer de estómago), confirmó que la tasa de incidencia de esta patología en el noroeste de China y en Italia, disminuía a medida que aumentaba el consumo de *ajo* y *cebolla* (Yu W., 1989).
Estos datos coincidieron con lo indicado por diversos estudios epidemiológicos hechos en Asia respecto a dos poblaciones chinas vecinas, en las cuales existía una muy alta incidencia de cáncer gástrico en una de ellas (Oixia), en un porcentaje del 40 por 100.000, en relación a la otra (Cangshan) que sólo llegaba al 3 por 100.000. Esta diferencia porcentual se relacionó con el mayor consumo de *ajo* en esta última población, cuyo análisis de tejido gástrico reveló menores niveles de *nitritos* (*nitrosaminas)* en estómago (Mei X. *et al*., 1982; Liu J. *et al*., 1994).
Otro estudio epidemiológico realizado en el Condado de Linqu (provincia de Shandong), una de las regiones de China con mayor incidencia de cáncer gástrico, reveló que la administración de preparados que combinaban *vitamina C, vitamina E* y *S-alil-cisteina* lograba descensos importantes en la tasa de incidencia de este tipo de patología (You W. *et al*., 2001). Un metanálisis efectuado sobre 18 estudios realizados en diferentes partes del mundo con pacientes con cáncer de estómago y colon, reveló el papel preventivo de diferentes extractos de *ajo* (crudo, cocido, aceite o polvo) en estas patologías (Fleischauer A. *et al*., 2000).



Es conocido que la acidez del jugo gástrico es un elemento protector contra la proliferación de bacterias y hongos. Pero en aquellas condiciones en las cuales se altera el pH ácido llevándolo a 5 (como se observa en personas con gastritis atrófica), se favorece el crecimiento de dichos gérmenes, generando así una mayor susceptibilidad por parte de la mucosa gástrica para trasformar los nitratos absorbidos con los alimentos, en nitritos primero y en nitrosaminas después, lo cual aumenta la potencial carcinogenicidad. Es por ello que la ingesta de *ajo* ha demostrado neutralizar el efecto catalizador de dichos gérmenes y evitar la referida transformación (Alonso J., 1998).

No hay que olvidar tampoco el papel protector evidenciado por el *germanio* y el *selenio* en patologías oncológicas, los cuales se hallan en adecuadas concentraciones en el *ajo*. Respecto al cáncer de vejiga, son interesantes los trabajos que combinan la inmunoterapia (vacunación con *Corynebacterium parvum* o BCG y extractos de *ajo)* sobre los focos lesionales con muy buenos resultados (Lau B. *et al*., 1986; Marsh C. *et al*., 1987; Lamm D & Riggs D*.,* 2001). Un trabajo *in vivo* demostró que la *S-dialil-cisteina* disminuye la incidencia de cáncer de colon en ratas expuestas a un potente carcinógeno como la *dimetilhidrazina* (Wargovich M. *et al*., 1988; Sumiyoshi H. *et al*., 1990).
En otro trabajo similar se pudo demostrar que la aplicación de *aceite de ajo* sobre la piel de ratas expuestas a *dimetilbenzatraceno* descendía la incidencia de cáncer de piel en las mismas (Belman S., 1983). En principio, los compuestos de tipo *alil-sulfuro* solubles en aceite demostraron mayor actividad antineoplásica que los compuestos solubles en agua. Actuarían bloqueando la división celular en fase G2M, lo cual podría estar relacionado con un descenso de la enzima P-34 (CDC2) kinasa (Knowles L. & Milner J., 2001). El compuesto *dialil-disulfuro* ha resultado ser el de mayor actividad antimitótica en los preparados con *aceite de ajo* (Dwivedi C. *et al*., 1992). Este compuesto ha demostrado *in vitro* alterar el crecimiento del adenocarcinoma de colon humano HT-29 (Robert V. *et al*., 2001).



La depresión en la división celular tumoral experimentada por componentes alilsulfurados solubles en aceite de los componentes del ajo en fase G2M, serían de mayor potencial inhibitorio que los experimentados por compuestos sulfurados solubles en agua. Al respecto, parte de la protección antitumoral de estos compuestos estaría dada por la inhibición de la enzima citocromo P4502E1, la cual estaría involucrada en la activación de un gran número de sustancias incluyendo carcinógenos tales como nitrosaminas e hidrocarburos halogenados (Syed Haris O. et al., 2007).
Continuando con los compuestos solubles en aceite, el *ajoene* ha demostrado ser más eficaz que la *alicina* como sustancia antineoplásica, en cultivos celulares de linfoma de Burkitt. A su vez, el grado de citotoxicidad del *ajoene* demostró ser doblemente mayor sobre células tumorales que sobre células normales (Scharfenberg K. *et al*., 1990). En modelos *in vitro*, la *alicina* purificada (y no su precursor *aliina)* ha demostrado efectos antiproliferativos en cultivos de fibroblastos, células de cáncer de mama (MCF-7), cáncer de endometrio (Ishikawa) y colon (HT-29) con un 50% de inhibición a una concentración de 10-25 microM. El mecanismo antiproliferativo estuvo directamente relacionado con una caida en los niveles de glutatión intracelular (Hirsch K. *et al.*, 2000).



Se sabe que la *aflatoxina B1* en su estado natural no es perjudicial. Sin embargo, al ingresar al organismo puede sufrir una transformación enzimática que hace que los productos resultantes se unan al ADN (mecanismo mutagenético) lo cual puede derivar en el origen de un proceso oncológico. Tanto el compuesto *S-dialil-cisteina* como el *ajoene* no solo impiden dicho enlace, sino que estimulan además la producción enzimática de *ácido glucorónico* y *glutation* que permiten la excreción de *aflatoxina B1* del organismo (Yamasaki T. *et al*., 1991; Sheen L. *et al*., 2001). Si bien existen trabajos que relacionaron únicamente el *ajo* crudo como agente oncoprotector (Jinzhou L., 1989), posteriores investigaciones han demostrado que también el *ajo* cocido o añejado (AGE) brindaría iguales o mejores resultados.
Al respecto se mencionan mecanismos de inteferencia enzimática, detoxificación de carcinógenos por activación del sistema enzimático citocromal P-450, rol de protección del ADN e inhibición en el proceso mutagenético producido por determinados agentes citotóxicos (Wargovich M. *et al*., 1987; Sumiyoshi H. *et al*., 1989; Tadi P. *et al*., 1990; Hadjiolov D. *et al*., 1992; Liu J. *et al*., 1995; Amagase H. *et al*., 1996).Otros estudios han demostrado que el *AGE* inhibe el crecimiento y multiplicación celular en cultivos de cáncer de cerebro (Sparnins V. *et al*., 1986; Wattenberg L. *et al*., 1989); cáncer de mama

humanos (Li G. *et al*., 1990; Zoumas C. *et al*., 1992; Milner J., 1993; Sundaram S. *et al*., 1993), melanoma humano (Hoon D. *et. al.,* 1990; Takeyama H. *et al*. 1993), neuroblastoma humano (Welch C. *et al*., 1993) cáncer de vejiga (Riggs D. *et al*., 1995), tumores de laringe Hep-2 (Tavakkol Afshari J. *et al*., 2006) y tumores trasplantados como el sarcoma-180 y el carcinoma de pulmón LL2 (Kyo E. *et al*., 2001).
Por su parte, el *AGE* ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de piel en ratas expuestas a radiaciones del tipo UVB (Nishino H. *et al*., 1989; Reeve V. *et al*., 1993). Asimismo el *AGE* ha demostrado reducir los efectos negativos de la radio-quimioterapia tales como fatiga y anorexia (Toriyama M., 1983) y la reducción de la cardiotoxicidad producida por el fármaco antitumoral *doxorrubicina* (Kojima R. *et al*., 1994). Respecto al potencial carcinogenético del *dimetilbenzatraceno* en glándulas mamarias, se determinó que la combinación de *AGE* y *selenio* reducen las masas tumorales en animales delaboratorio, aunque la mayor actividad se debió fundamentalmente al *selenio* cuando se hicieron las pruebas comparativas por separado (Ip C. & Lisk D., 1995).
Diversos investigadores de la Universidad de Harvard sostienen que existe una mayor incidencia de cáncer humano en aquellas personas que consumen dietas abundantes en *ácido araquidónico* (animales de granja: *carnes de pollo, yemas de huevo, etc)* ya que las células cancerosas crecen y se multiplican mucho más en medios de cultivo adicionados con dicho ácido De ahi la importancia de los diferentes extractos de *ajo* en su papel inhibidor sobre el *ácido araquidóncio* (Lin R., 1996). Por último, el compuesto *dialil-disulfuro* ha demostrado poder apoptósico sobre células de leucemia humana HL-60 a través del mecanismo de activación de la *caspasa-3* (Kwon K. *et al*., 2002).

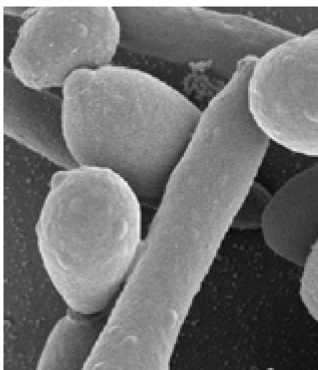
Actividad Antimicrobiana

Las investigaciones relacionadas con la actividad antiinfecciosa del *ajo* son numerosas y abarcan un amplio espectro de gérmenes. En principio, la *alicina* le brinda a esta planta protección frente a agentes contaminantes, ya que se han comprobado *in vitro* efectos antibacterianos y antimicóticos sobre gérmenes fitopatógenos. Sin embargo, los efectos antimicrobianmos de la *alicina* no han podido ser comprobados en el ser humano, luego de una ingesta de 25 ml de jugo de *ajo* crudo. Solamente pudo detectarse una discreta inhibición antimicótica en suero y ninguna actividad en orina (Caporaso N. *et al*., 1983).



El mecanismo de acción antimicrobiana de los extractos de *ajo* estaría en relación con alguno de los mecanismos involucrados en la actividad inmunomoduladora: estimulación fagocitaria de macrófagos, estimulación linfocitaria e inhibición de la síntesis del ARN (Feldberg R. *et al*., 1988). Si bien su modo de actuar es más lento respecto a los antibióticos de síntesis, cuenta con varias ventajas: se puede administrar durante más tiempo que aquellos sin temor a reacciones adversas; su empleo no da lugar a cepas resistentes; no afecta la flora intestinal y por último, presenta actividad antiviral, algo que no poseen los antibióticos químicos (Alonso J., 1998).
Las bacterias más sensibles a los componentes sulfurados del *ajo* resultaron ser *Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus meticilino-resistente, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Staphylococcus epidermidis, Salmonella typhi, Providencia sp., Streptococcus pneumoniae, Citrobacter sp., Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Hafnia sp., Aeromonas sp., Vibrio cholerae* y *Bacillus subtilis* (Sasaki J. *et al*., 1999; Avato P. *et al*., 2000; Harris J. *et al*., 2001; Tsao S. & Yin M., 2001; Iwalokun B. et al., 2004). Respecto a *Pseudomonas aeruginosa* un ensayo con extracto en polvo de *ajo* no reveló actividad (Adetumbi N., 1983), en cambio otro estudio realizado con el aceite obtenido por destilación rico en *dialil-disulfuro*, ha resultado positivo (Avato P. *et al*., 2000). En cultivos de *Helicobacter pylori* la *allixina* (una fitoalexina del *ajo)* ha evidenciado efectos inhibitorios importantes. De igual modo extractos totales de *ajo* en moderadas concentraciones también evidenciaron efectos inhibitorios (Sivam G., 2001; Mahady G. *et al*., 2001).

En un estudio a doble ciego realizado sobre roedores a los cuales se les inoculó por vía intranasal el *virus de la Influenza B*, el *AGE* resultó ser tan efectivo como la vacuna antigripal (Nagai K., 1973). Otras investigaciones realizadas también en roedores confirmaron la acción inhibitoria de diferentes extractos de *ajo* sobre dicho virus (Nagai K, 1973; Esanu V. & Prahoveanu E., 1983). En otros estudios antivirales *in vitro,* los extractos de *ajo* demostraron poseer efectos inhibitorios contra el *Herpes simplex* tipo *I* y *Coxsackie virus* (Tsai Y., *et al.*, 1985). En cambio no demostró actividad frente al *Coxsackie B1* (Joshi D. *et al.*, 1987). En un ensayo clínico a doble-ciego controlado con placebo, la administración de una cápsula diaria de extracto de *ajo* durante 12 semanas (previo a la llegada del invierno) redujo significativamente los síntomas gripales y resfriados de origen viral (Josling P., 2001).



Candida albicans

Con referencia a la actividad antimicótica del *ajo*, se pudo observar en cultivos celulares *in vitro* así como en estudios realizados *in vivo* sobre roedores y pollos, que el *AGE* presenta una efectiva inhibición en el crecimiento de *Candida albicans* (Prasad G. & Sharma V., 1980; Matsuura H. *et al.*, 1988; Tadi P. *et al.*, 1990; Tsao S. & Yin M., 2001). Al parecer, el *AGE* actuaría alterando la síntesis lípidica de su membrana, dificultando la entrada de oxígeno al hongo. La actividad anticandidiásica ha resultado ser más efectiva que la aportada por *nistatina* (Adetumbi M. *et al.*, 1986). En estudios comparativos sobre diferentes tipos de micosis, el compuesto *ajoene* ha demostrado ser más efectivo que la *alicina* (Yoshida S. *et al.*, 1987). Sobre *Candida albicans* también demostró actividad *in vitro* el extracto acuoso de ajo (Iwalokun B. et al., 2004).

Otros estudios *in vitro* e *in vivo* en animales también determinaron actividad inhibitoria de extractos de *ajo* sobre *Histoplasma capsulatum* (Fliermans C., 1973), *Cryptococcus neoformans* (Fromtling R. *et al.*, 1978; Tjia T. *et al.*, 1985) y *Aspergillus parasiticus* (Graham H., 1987; Tsao S. & Yin M., 2001). También se demostró inhibición de crecimiento *in vitro* en casos de *esporotricosis* (Tutakne M. *et al.*, 1983) y sobre los géneros *Epidermophyton sp., Trichosporum sp., Trichophyton sp., Rhodotorula sp.* y *Torulopsis sp.* Estudios *in vitro* determinaron que diferentes extractos de *ajo* inhiben el crecimiento de *micobacterias,* incluyendo *Mycobacterium tuberculosis* (Delaha E & Garagusi V., 1985) a la vez que inhiben a *Coccidioides immitis* (Adetumbi M. *et al.*, 1986).

A nivel parasitario, el *ajo* cuenta con una una actividad inhibitoria casi legendaria, debido a la actividad repelente de los compuestos azufrados contra hospedantes del intestino humano como *Taenia saginatta, Oxyuros sp.,* Giardia lamblia *y Entamoeba histolytica* (Alonso J., 1998; Ankri S. & Mirelman D., 1999; Harris J. *et al.*, 2000). En el caso de la *alicina*, se ha observado *in vitro* que su actividad antiparasitaria sobre *E. histolytica* es debida a su reacción química con los grupos *tiol* enzimáticos *(alcohol-dehidrogenasa, tioreduxin-reductasa, ARN-polimerasa)* los cuales afectan el metabolismo esencial de la actividad de la *cistein-proteinasa* (Ankri S. & Mirelman D., 1999). Estudios realizados en China evidenciaron una actividad antiprotozoaria *in vitro* frente a *Trichomonas vaginalis* (Huang K., 1993). Tanto extractos de *ajo* como de *cebolla (Allium cepa)* evidenciaron efectos tóxicos sobre *Biomphalaria alexandrina,* hospedante de *Schistosoma mansoni* (Mantawy M., 2001). Finalmente, diferentes extractos de *ajo* evidenciaron actividad repelente de insectos (Stjernberg L. & Berglund J., 2001), en especial el extracto acuoso de *ajo,* el cual evidenció efectos tóxicos en huevos de *Aedes aegypti* (Jarial M., 2001).

Actividad Cardiovascular

Los efectos beneficiosos a este nivel están en relación a su capacidad hipolipemiante, hipotensora arterial, antiagregante, antioxidante y fibrinolítica (García Gómez L. & Sánchez Muñiz F., 2001; Syed Haris O. *et al*, 2007). Desde los primitivos trabajos de M. Loeper y L. Debray en 1926, basados en el uso tradicional del *ajo* en Oriente para reducir la presión arterial, muchas fueron las investigaciones que a partir de ese momento le sucedieron.

En estas 2 últimas décadas se han intensificado los estudios relacionados con el efecto antihipertensivo del *ajo.* En un estudio realizado sobre 77 pacientes hipertensos, el extracto de polvo de *ajo* demostró efecto reductor significativo en el 45% de los casos, moderado en otro 45%, regular en el 5,5 % y nulo en el 4,5% (Piñero Corpas J. *et al*., 1988).
En pruebas realizadas sobre pacientes normotensos e hipertensos a los cuales se les administró entre 600 y 900 mg de extracto de polvo de *ajo,* se pudo observar una reducción de la presión sistólica en el 90% del total de casos acompañado de una reducción de la presión diastólica significativamente menor (Vorberg G. *et al*., 1990; Auer W. *et al*., 1990). Un resultado similar se pudo observar en un estudio efectuado en 101 personas con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (tabaco, estrés, hipertensión, obesidad) quienes consumieron una media de 134 g de *ajo* (cocido o crudo) durante un mes. En el 59% del total de casos, el *ajo* demostró reducir significativamente la presión sistólica en los pacientes hipertensos con cifras cercanas al límite de lo normal (Qidwai W. *et al*., 2000).



Los compuestos sulfurados solubles en agua, en especial los derivados de la *S-metil-cisteina,* han demostrado ejercer una acción inhibibidora de la enzima convertidora de *angiotensina I* en *angiotensina II,* demostrado en pruebas *in vitro.* En cambio, no se pudo demostrar el efecto hipotensor de la *alicina* ya que no presenta actividad inhibitoria frente a la enzima conversora de *angiotensina* (Sendl T. *et al*., 1992). En el mecanismo antihipertensivo juegan un papel preponderante también la acción antiagregante plaquetaria e hipolipemiante ya descriptas. (Sendl. A. *et al*., 1992). Una investigación demostró que extractos de bulbo de *ajo* administrados por vía endovenosa a perros presentaban un efecto hipotensor de tipo beta-bloqueante. Dichos extractos fueron obtenidos a partir de *ajo* fresco homogeinizado en el doble de su peso en agua, calentados durante cinco minutos y concentrados mediante evaporización. El concentrado resultante fue purificado mediante el proceso de diálisis y administrado en forma endovenosa (Martin N., 1992).
Posteriores investigaciones determinaron que dosis de 0,02 mg/k de extractos purificados de dializados de *ajo* administrados por vía endovenosa a perros anestesiados, produjo un incremento de 6,5 a 7 veces los valores basales de diuresis y natriuresis. El efecto diurético fue comparado frente a *furosemida,* observándose que mientras este promueve una respuesta rápida pero de corta duración, la fracción purificada de dializados de *ajo* se presenta como de mayor magnitud o duración en el tiempo, sin afectar los registros electrocardiográficos.
El mecanismo de acción de esta fracción purificada se centra en la inhibición de la actividad Na-K ATPasa renal junto a una inhibición del sistema renina-angiotensina (Pantoja C. *et al*., 1997). En ratas anestesiadas la aplicación del extracto hidroalcohólico por vía endovenosa (1 mg) también produjo efectos hipotensores arteriales (Singi G. et al., 2005).



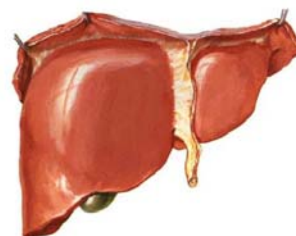
En cuanto a un efecto vasodilatador del *ajo,* se demostró la reducción de la viscosidad sanguínea en 20 pacientes a los que se les suministró extractos de polvo de *ajo* en dosis de 800 mg. diarios. Los estudios reológicos determinaron una leve vasodilatación en el tejido conjuntival de arteriolas y vénulas a las 5 horas de administrado el *ajo* (Wolf S. *et al*., 1991). Otro trabajo en ratas previamente tratadas con fenilefrina para generar vasoconstricción, evidenció un efecto vasodilatador de extractos de ajo posiblemente por medio de la actividad del óxido nítrico y el GMPc (Zahid Ashraf M. et al., 2004).

El efecto de los dializados de *ajo* sobre músculo cardíaco aislado demostraron una reducción en la fuerza de contracción y en la frecuencia cardíaca (efecto inotrópico y cronotropo negativos, respectivamente). Por otra parte, los dializados de *ajo* demostraron capacidad antiarrítmica para contrarrestar los efectos inducidos por *ouabaína* (Martin N. *et al*., 1992). También se observaron efectos antiarrítmicos en 12 conejos anestesiados a los cuales se les suministró una sobrecarga de calcio (165 mg/k). En los animales dicha sobrecarga produjo tres distintos tipos de arritmias: taquicardia ventricular, taquicardia sinusal y extrasístoles ventriculares prematuras. En todos los casos las arritmias fueron revertidas con extractos dializados de *ajo* en dosis de 19,68, 13,12 y 8,55 mg/k respectivamente. Comparando con otros antiarrítmicos, sobre un total de 8 conejos tratados con *verapamil* (1 mg/k), siete mostraron reversión parcial de las arritmias provocadas por sobrecarga de calcio. De los conejos tratados con EDTA (2 mg/k), sólo se inhibieron el 50% de las arritmias provocadas. El mecanismo de acción propuesto estaría vinculado a una restricción en la entrada de Ca^{2+} (Martin N. *et al.,* 1997).

Actividad Hepatoprotectora

El papel que cumple el hígado en los procesos de desintoxicación sobre diversas sustancias nocivas para el organismo es de capital importancia en el normal equilibrio de la salud. De acuerdo con varios estudios, los compuestos sulfurados del *ajo* (en especial *dialil-sulfuro y dialil-disulfuro)* cumplen un papel protector cuando es suministrado junto a determinados tóxicos hepáticos. Así se pudo comprobar en animales de laboratorio con intoxicaciones producidas por *tetracloruro de carbono* (Nakagawa S., *et al*. 1985), *D-galactosamina* (Hikino H. *et al*., 1986; Veereshwarayya V. *et al*., 2004), *mercurio* y *aluminio* (Lau B., 1989), *plomo* (Senapati S. *et al.*, 2001), *veneno de cobra* (Rahmy T. & Hemmaid R., 2001), *aflatoxina B1* (Sheen L. *et al*., 2001) y *acetaminofeno* (Sumioka I. *et al*., 2001).

En el caso del *tetracloruro de carbono* (productor de hígado graso en casos de intoxicación), al ingresar en tejido hepático, se convierte en *tricloruro de carbono,* el cual ataca a los ácidos grasos insaturados del hígado para poder producir peróxidos lipídicos, lo que genera una mayor acumulación de triglicéridos en el hígado y el consiguiente hígado graso. La administración por vía oral de *AGE* incluso seis horas después de la intoxicación por *tetracloruro de carbono,* inhibe gran parte de este proceso (Sumiyoshi H *et al*., 1989).



Respecto al *mercurio* se sabe que se trata de un metal integrante de amalgamas dentales junto a la *plata,* lo cual constituye un factor de riesgo de toxicidad en los pacientes que las utilicen. Al respecto, un estudio pudo demostrar que los extractos de *ajo* permiten eliminar el *mercurio* lentamente del organismo en estos pacientes (Wong S. & Zhu D., 1987).

El mecanismo de acción está relacionado con el incremento de los niveles de *glutation* hepático y de la enzima *glutation-S-transferasa* junto a la actividad antioxidante de los principios activos del *ajo* (Liu J. *et al*.,1992). Otro órgano importante en el papel detoxificador del organismo es el intestino. Las fracciones proteicas del *AGE* han demostrado incrementar el número de bacterias benéficas tales como *Lactobacillus acidophilus* y *B. bifidum* (Kokai T., 1992).

Acción Antioxidante

En una ensayo a doble ciego, la administración de 600 mg diarios de polvo de *ajo* administrados a humanos voluntarios durante dos semanas, produjo una reducción significativa (cercana al 34%) en la susceptibilidad a la oxidación de *apolipoproteina B* (Phelps S. *et al*., 1993). El principal mecanismo de acción estaría determinado por la actividad antioxidante sobre las membranas celulares hepáticas de los compuestos *S-alil-cisteina, S-alil-mercaptocisteina, selenio y vitamina C* frente a la agresión de peróxidos lipídicos (Horie T. *et al*., 1992), la protección del endotelio vascular frente al peróxido *hidrógeno* (Yamasaki T. *et al*., 1994), la inhibición en la emisión de bajos niveles de

quimioluminiscencia y en la temprana formación de TBA-RS (marcadores de oxidación) causados por radicales libres (Imai J. *et al*., 1994). Se ha considerado que la actividad antioxidante del *ajo* sería la principal responsable del efecto cardioprotector frente a *doxorrubicina* (Kojima R. *et al*., 1994). En cuanto al compuesto *dialil-sulfuro*, demostró reducir la peroxidación lipídica sobre mucosa digestiva en ratas infectadas por *Trichinella spiralis* (Grudzinski I. *et al*., 2001). Un dato interesante es el que se desprende de estudios experimentales que dan cuenta que el contenido en selenio y cobre no se alteran tras la cocción del ajo, manteniendo así su efecto antioxidante
(Goristein S. et al., 2006).

Acción Hipoglucemiante

Extractos alcohólicos de *ajo* demostraron en conejos un 59% de actividad hipoglucemiante, comparado con grupos que recibieron 500 mg de *tolbutamida* (Brahmachari H. & Augusti K., 1962). En pruebas de sobrecarga de glucosa en roedores, el *AGE* demostró disminuir los niveles inciales de glucemia elevada (Nagai K. *et al*., 1975). A partir deestos ensayos preliminares, investigadores del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos han podido demostrar años más tarde en animales, que la administración de *AGE* determinaba incrementos en los niveles de *insulina* en sangre, comporado con grupos control (Chang M. & Johnson M., 1980).



En un estudio randomizado y controlado con placebo, los extractos de polvo seco de *ajo* administrados a pacientes diabéticos no insulino dependientes, determinó que promovía un descenso del 11,6% de los niveles de glucosa en sangre contra un 0% de los que recibieron placebo (Kiesewetter H. *et al*., 1990). Otra investigación demostró que la administración oral de los compuestos sulfurados *S-metilcisteina* y *S-alil-cisteina* durante un mes a ratas con diabetes inducida por *alloxano* arrojó resultados comparables a otro grupo de ratas tratadas con *insulina* y *glibenclamida* (Sheela C. *et al*., 1995).
La actividad hipoglucemica de la decocción del bulbo de *ajo* frente a *tolbutamida* fue evaluada en conejos adultos, demostrando efectos estadísticamente significativos solo a partir de los 120 minutos de efectuado el ensayo (Román Ramos R. *et al*., 1995). Por otra parte, la administración oral de *AGE* (5-10 mg/k) a ratones con estrés inducido por inmovilización demostró evitar la aparición de hiperglucemia y la hipertrofia adrenal, común en estos casos (Kasuga S. *et al*., 1999).

Actividad Inmunoestimulante

Diferentes extractos de *ajo* han demostrado estimular la actividad fagocitaria de los macrófagos, a la vez que incrementan la actividad de células *natural killer, IL-2 (interleukina-2), TNF (Factor de Necrosis Tumoral) y gamma-interferón* (Hirao Y., 1987; Lamm D. & Riggs D., 2001; Kasuga S. *et al*., 2001). Otros trabajos han podido demostrar que la inyección subcutánea de *AGE* en ratas genera un incremento en el número de macrófagos y linfocitos en el sitio de inoculación, siendo más alta la actividad sobre células de la cavidad peritoneal y del bazo (Lau B. *et al*., 1991).
En un modelo de alergia en ratones mediado por IgE, el *AGE* demostró disminuir significativamente la inflamación auricular antígeno-específica inducida por aplicación local de *cloruro pícrico* y por inyección intravenosa de anticuerpos *antitrinitrofenilo* (Kyo E. *et al*., 2001). Estas actividades serían la base de la actividad antitumoral de los extractos de *ajo* (Lamm D. & Riggs D., 2001).

Actividad Antiulcerosa Gástrica

Los estudios en esta área son un tanto controversiales. Si bien estudios *in vitro* demostraron un efecto inhibitorio de extractos de ajo sobre *Helicobacter pylori*, la administración junto a las comidas de cápsulas de *aceite de ajo* (16 mg/día) no evidenció mejorías clínicas objetivables en pacientes con dispepsia y gastritis con serología positiva para *Helicobacter*

pylori (McNulty C. *et al.*, 2001). Por el contrario, extractos crudos deshidratados y extractos de polvo de *ajo* con cubierta entérica, produjeron pequeñas erosiones sobre mucosa gástrica humana, evaluado por endoscopía. Sólo el AGE demostró no agredir la mucosa gástrica (Hoshino T. *et al.*, 2001).
Sin embargo, los compuestos *alicina* y *dialil-disulfuro* demostraron proteger la mucosa gástrica de los daños provocados por *alcohol etílico* y el *etanol*, lo cual estaría ligado a una mayor producción de prostaglandinas más que por inhibición o reducción de la secreción clorhidropéptica. Dichos componentes provocan una irritación inicial moderada en la mucosa gástrica que dispararía una respuesta protectora incrementada de tipo prostaglandínica, la cual permite reducir el daño subsiguiente provocado por el alcohol (Won Han S. *et al.*, 1990).

Otros
Extractos de polvo de *ajo* demostraron experimentalmente, efectos contráctiles en útero e íleon aislados de cobayo (Rashid A. & Khan H., 1974). Por otra parte, extractos de *ajo* demostraron inhibir en ratas la contracción del fundus gástrico bajo inducción por *acetilcolina* y *PGE2* (Gaffen J. *et al.*, 1984; Joshi D., 1987). El uso de extractos de *ajo* administrados junto a otras especies y suplementos dietarios (*Panax ginseng, vitamina B)* han demostrado aliviar la fatiga en atletas de alto rendimiento (Kawashima H., 1986) y en ratas expuestas a estrés por inmersión (Takasugi N. *et al.*, 1986). Estudios epidemiológicos revelaron que las poblaciones que mayor proporción de *ajo* y *boro* consumen en su dieta (como Israel = > 2.5 ppm de *boro* concentrado en la sal) presentan una menor incidencia de artritis (Shah S. & Vohora S., 1990).
Asimismo, se ha verificado en modelos animales de senescencia precoz, que los extractos de *ajo* aceleran el aprendizaje y la memoria lo cual se ha comprobado a través de diferentes tests (Moriguchi T. *et al*, 1994). Por otra parte, el extracto acuoso de ajo fresco demostró inhibición de formación de placas de beta-amiloide y defibrilación de las mismas en forma experimental. Recordemos que las placas de amiloide están vinculadas directamente con la génesis de la enfermedad de Alzheimer (Gupta V. et al., 2008).



n ratas alimentadas con una dieta rica en proteínas, la incorporación de extractos de polvo de *ajo* (0,8 g/100 g) a lo largo de 28 días de tratamiento demostró alterar el nivel de hormonas asociadas con el anabolismo proteico orgánico, lo cual produjo elevación de la testosterona testicular y descenso de corticosterona plasmática (Oi Y. *et al.*, 2001).

FARMACOCINÉTICA

La *alicina* puede decirse que es un compuesto altamente inestable y de reacción oxidante, fácilmente transformable en otros compuestos azufrados tales como *sulfuro, disulfuro y trisulfuro dialílico* (Blok E., 1992). Luego de administrar 25 g de *ajo* crudo conteniendo niveles significativos *alicina* a humanos voluntarios, la misma no fue detectada ni en suero ni en orina al cabo de 24 horas de la ingesta (Lawson L. *et al.*, 1992), como así tampoco se han encontrado compuestos que puedan actuar como marcadores (Durán von Arx R., 1995).
Esto sugiere que la *alicina* una vez ingerida por vía oral no parece incursionar hacia otros órganos o tejidos. Incluso cuando la *alicina* es incorporada en cultivos de células hepáticas

de ratas, ha demostrado provocar severos daños en el hepatocito. Por su parte, la *aliinasa* (enzima convertidora de *aliina* en *alicina*) ha demostrado ser irreversiblemente desactivada a un pH 3 o inferior, es decir, un pH similar al del estómago humano (Egen Schwind C. *et al.*, 1992).

EFECTOS ADVERSOS - TOXICIDAD

El *ajo crudo* y extractos con *polvo de ajo* por lo general no son bien tolerados en pacientes con antecedentes gástricos (Nakagawa S. *et al*., 1980; Hoshino T. *et al*., 2001), anemia (Lin R., 1993; Imada O, 1990). Por otra parte se han documentado varios casos de reacciones alérgicas respiratorias ocupacionales de tipo asmático o rinitis (Lybarger J. *et al*., 1982; Seuri M. *et al*., 1993) y también en forma de dermatitis de contacto (Lautier R. & Wendt V., 1985).

Las personas que siguen una dieta con *ajo* crudo desprenden a través del aliento y del sudor un característico olor *sui generis* atribuido posiblemente a la *alicina,* lo cual genera un problema de tipo social en el entorno de la persona consumidora. La ingesta de aceite esencial de *ajo* en mujeres embarazadas, genera una odorización característica del líquido amniótico luego de la amniocentesis. Esta odorización no produce efectos colaterales en las criaturas ni en el parto (Menella J. *et al*., 1995). En aplicación externa se han detectado algunos episodios de quemadura de segundo grado en individuos que aplicaron fricciones de ajo crudo sobre la piel (Hviid K. & Alsbjorn B., 2001; Baruchin A. *et al*., 2001).



Extractos de *ajo añejado (AGE)* arrojaron resultados negativos en los diferentes tests sobre toxicidad aguda, subaguda y crónica (Nakagawa S. *et al*., 1984; Sumiyoshi H. *et al*., 1984), mutagenicidad (Yoshida S. *et al*., 1984) y evaluación clínico-toxicológica efectuada sobre miles de pacientes (Hasegawa Y. *et al*., 1983; Miyoshi A. *et al*., 1984; Kawashima Y. *et al*., 1986). Al respecto, estudios de toxicidad aguda en ratas determinaron que la DL_{50} para los extractos de *AGE* por vía oral, intraperitoneal e intravenosa, es muy alta: alrededor de 30 ml/k, lo cual asevera la seguridad en la administración de este producto (Nakagawa S. *et al*., 1984).

La DL_{50} para la *alicina* en ratas por vía subcutánea fue valorada en 120 mg/k y de 60 mg/k por vía intravenosa. Estudios de toxicidad crónica tras la administración de extractos de *AGE* en ratas, constató disminución de peso (Nakagawa S. *et al*., 1980). En dosis de 2 g/k, 5 veces en la semana durante 6 meses, no produjo efectos o síntomas tóxicos (Sumiyoshi H. *et al*., 1984). Recientes estudios de antimutagenicidad con extractos de *ajo* en ratones, demostraron reducciones del índice mitótico y del número de aberraciones causados por inyección intraperitoneal de 25 mg/k de *ciclofosfamida*, un reconocido agente mutagénico (Shukla Y. & Taneja P., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Gastritis aguda y úlcera gastroduodenal en actividad, cuando se ingiere en forma cruda. No se recomiendan altas ingestas de *ajo* durante el embarazo, debido a la úterocontractilidad documentada en estudios *in vitro* (Farnsworth N., 1982; Joshi D. *et al*., 1987). Sin embargo, ingestas normales en mujeres encintas no evidenciaron señales de toxicidad ni efectos adversos. Tampoco durante la lactancia, aunque parte de los componentes sulfurados pueden pasar a la leche materna, causando el rechazo en la alimentación del lactante (De Smet P., 1992; Alonso J., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los extractos de *ajo* pueden interactuar con tratamientos anticoagulantes reduciendo su concentración plasmática (especialmente *warfarina).* Lo mismo con drogas hipotensoras arteriales e hipoglucemiantes (Newall C. *et al*., 1996).

A su vez, ha demostrado interferir con la farmacocinética de algunas drogas como el *paracetamol* e inducir hipoglucemia junto con *clorprtopamida* (Izzo A. & Ernst E., 2001). Recientemente se ha descubierto que extractos de *ajo* pueden reducir hasta el 50% los niveles plasmáticos de la droga *saquinavir* empleada en pacientes HIV positivos (James J., 2001). Al respecto, estudios *in vitro* hallaron que los extractos de *ajo* (frescos, añejos o el aceite) interactúan con las isoenzimas 2C, 2D y 3A4 de la citocromo P450, involucrada en la metabolización de varias drogas, entre ellas los agentes antiretrovirales (Foster B. *et al*., 2001; Jani A. *et al*., 2007; Alexandre R. *et al.*, 2008).

STATUS LEGAL



El *ajo* como alimento se encuentra en todos los Codex Alimentarios del mundo. Se encuentra como suplemento dietario en gran cantidad de países. Figura su monografía en Martindale (30th Ed), Farmacopea Británica (BHP 1983, 1990 y BPC, 1949), USP y National Formulary (USA, 1999), OMS (1999) y en el fascículo 3 de ESCOP (ESCOP, 1997; Blumenthal M. *et al*., 2000).
El bulbo de ajo es recomendado con fines medicinales por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Brasil, Colombia, Cuba y Venezuela (García González M., 2000). Se encuentra aprobado para uso humano por la Comisión E de Alemania. En este último país ha habido un fallo de fecha 15 de noviembre del 2007 donde se llegó al veredicto de que el ajo en cápsulas no es una especialidad medicinal ni debe ser considerado medicamento, quedando pues en la categoría de suplemento dietario (Press Release, 2007). En Argentina se encuentran en listado negativo para su inclusión como suplemento dietario algunas variedades silvestres, como *Allium schoenoprasus* L. y *Allium canadense* L. (ANMAT, 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular del *ajo* coincide básicamente con las investigaciones realizadas hasta la fecha: *antiparasitario, antihipertensivo, hipolipemiante, antitumoral, hipoglucemiante, antiséptico, energizante y cardioprotector.* En China, suelen preparar brebajes de extracto de *polvo de ajo* en casos de disentería y parasitosis. También preparan supositorios vaginales contra *candidiasis* o *tricomoniasis* y para aplicar en región anal contra parasitosis. En uso tradicional en Brasil (y en especial en las regiones selváticas del Amazonas) se emplea la infusión de *ajo* en casos de dolores menstruales de tipo cólico, mientras que la decocción es empleada para atenuar los dolores reumáticos y trastornos digestivos.



En Cuba se emplea la tintura como antihipertensivo y contra cefaleas. La infusión de las partes aéreas se utiliza para combatir distintos tipos de parásitos y en el arte culinario, se pica crudo y se lo emplea como condimento. En Arabia Saudita se emplean los bulbos en decocción para combatir diabetes, bronquitis crónica, parálisis facial, hipertensión arterial, disenterías, tuberculosis, reumatismo y hepatitis. Por lo general, el consumo de 2-3 dientes de *ajo* diarios son adecuados como coadyuvantes en hipertensión arterial, diabetes e hiperlipidemias. Los *macerados de ajo* fueron desarrollados originalmente para usarse como condimentos, ya que tienen fuerte olor y son exquisitos para sazonar comidas.
Sin embargo, suelen envasarse en cápsulas *soft gels* estando elaborados a partir de la mezcla de *ajo* en polvo o *ajo* crudo con aceite vegetal. Son ricos en *aliina* (odorífera) y demás componentes solubles en aceite. Al presentar altas concentraciones de grasas provenientes de los aceites vegetales, los hace inadecuados como suplemento dietario.

FORMAS GALÉNICAS

- ***Aceite de Ajo:*** Los preparados basados en aceites esenciales extraidos por destilación al vapor de *ajo* molido y macerado en aceite, producen una inhibición de la actividad de la *alinasa,* generando así productos secundarios únicamente de la *aliina,* alterando también el metabolismo *in vivo* de la misma (Aye R., 1989). Se comercializan en Europa cápsulas de este aceite inodoro solo o en combinación con aceite de *perejil.* El agregado de *perejil* contrarresta el olor característico del *ajo* y además aporta propiedades diuréticas y vitamínicas (Vitamina C).

- ***Macerado oleoso de Ajo:*** Es el producto obtenido por maceración de ajo machacado en aceite vegetal. Se presenta encapsulado. Contiene aliína y alicina. La alicina se descompone instantáneamente en numerosos compuestos organosulfurados (sulfuros, ajoenos y ditiínas).

- ***Polvos:*** La dosis es de 1-3 g/día. Se preparan como saborizantes para condimentos y comidas procesadas, como así también para el relleno de cápsulas o comprimidos con uso medicinal. En este último caso, los principales componentes de estos productos *(aliina* y *alicina)* son sumamente inestables y pueden deteriorarse a temperatura ambiental. Más de la mitad de la *aliina* se pierde durante la manufacturación mientras que la biodisponibilidad de la *alicina* resulta alterada.
  En algunos de estos preparados, se hace alusión a la *inodoribilidad* del producto, pero en muchos casos ello se debe a que están elaborados con muy pequeñas cantidades de *ajo* y por estar recubiertos con varias clases de revestimientos: *azúcar, gomalaca, cubiertas entéricas protectoras, etc.* Según la ESCOP, se recomiendan 3-5 mg de *alicina* (equivale a 1 diente de *ajo* y a 0,5-1 g de polvo de *ajo)* como profilaxis de arteriosclerosis. En afecciones respìratorios preconiza 2-4 g de polvo, 3 veces al día.

- ***Extracto añejo de Ajo:*** Es el extracto obtenido por maceración (AGE) de láminas de bulbo de ajo en solución hidroalcohólica (15-20%) durante 20 meses o más, a temperatura ambiente (posteriormente se filtra y concentra a baja temperatura y presión reducida).Este extracto carece de compuestos liposolubles inestables (alicina).

- ***Tintura (1:5):*** 45 gotas, 2-3 veces al día. La ESCOP preconiza para el abordaje de procesos respiratorios 2-4 ml de tintura, 3 veces al día. Con el macerado de 25 g de dientes frescos en 60 ml de cognac, ron o solución hidroalcohólica (40%), se prepara "tradicionalmente" la *tintura de ajo.*

- ***Extracto Fluido (1:5):*** Se administran 50-100 gotas, 2-3 veces al día.

- ***Óvulos Vaginales****:* Se prepara en base a 500 mg de extracto seco/óvulo. Un óvulo por noche.

- ***Extracto Seco (5:1):*** 200-600 mg/día. Se administra en forma de cápsulas.

- ***Aplicación Externa:*** En casos de hiperqueratosis, callosidades y verrugas plantares, se aplica una rodaja de *ajo fresco*. Se recomienda proteger las zonas circundantes con vaselina filante.

USOS CULINARIOS

El *ajo* ha sido uno de los más populares condimentos usados desde tiempos remotos por las principales civilizaciones. Las recetas encontrados en libros que describen el arte culinario de Europa, China e India, incluyen métodos de procesamiento tales como hervir, hornear, encurtir o añejar el ajo crudo. En varias poblaciones chinas, la gente consume un promedio de cinco dientes de *ajo* cocido por día, como parte de una dieta regular. Así lo recomienda el Dr. Robert S. Lin, una de las máximas autoridades sobre *ajo* en el mundo. Esta forma de consumo va en contra de la creencia avalada por algunos investigadores que sostienen que el consumo de *ajo* crudo y fresco es el único que brinda los beneficios terapéuticos conocidos, ya que la acción del calor los destruiría.

CURIOSIDADES

- Existe un pueblo en USA de 30.000 habitantes llamado Gilroy, que es considerado la *“capital mundial del ajo”.* Situado a unos 120 km al sur de San Francisco, este pueblo celebra todos los años hacia fines de julio, un festival gastronómico que dura 3 días, en el cual se preparan todo tipo de comidas donde el *ajo* es el condimento obligado. Entre otros “manjares" se preparan: helados de vainilla con *ajo* triturado, chicles, dulces, chocolates y vino mezclados con este bulbo. Las estadísticas indican que a lo largo de los tres días se consumen 672.000 dientes de *ajo,* participando alrededor de 130.000 personas, movilizándose capitales por la nada despreciable cifra de u$s 54 millones anuales.

- Las leyendas sobre vampiros indican que el *ajo* ahuyenta a los mismos. Expertos noruegos han demostrado que por el contrario, los miembros de animales previamente embardunados con aceite de *ajo,* eran más rapidamente atacados por vampiros y sanguijuelas que aquellos miembros no tratados.

ESPECIES RELACIONADAS

***Allium ursinum* L. (*Allium sphaerocephalum* L.):** Se trata de la variedad de *ajo* silvestre, llamado popularmente en Europa *ajo de oso.* Algunas personas lo prefieren por encima de la variedad doméstica *(A. sativum)* ya que no tiene el sabor y el olor tan pronunciados. Sus principios activos y propiedades medicinales son bastante similares aunque de menor cuantía.

Referencias:

- Abuirmeileh N.; Yu S.; Qureshi N.; Lin R. And Qureshi A.: Supression of cholesterolegenesis by Kyolic® and S- allyl-cisteine. *FASEB J.* 5 (6): 8048 (1991).
- Adetumbi M. and Lau B.: *Allium sativum* (garlic), a natural antibiotic*. Med. Hypot*. 12: 227-37 (1983).
- Adetumbi M. and Lau B.: Inhibition of in vitro germination and spherulation of *Coccidioides immitis* by *Allium sativum. Current Microbiology*. 13: 73-76 (1986).
- Adetumbi M.; Javor G. And Lau B.: *Allium sativum* inhibits lipid synthesis by *Candida albicans. Antimicrobiol Agents Chemother.* 30: 499-502 (1986).
- Adoga G.: The mechanism of the hypolipidemic effect of garlic oil extract in rats fed on high sucrose and alcohol diets. *Biochem. Biophys. Res Comm.* 142: 1046-52 (1982).
- Alexandre R, Bagatini F, Simões C. Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. *Brazilian J Pharmacognosy* 18 (3): 455-463 (2008).

- Ali M. and Thomson M.: Consumption of a garlic clove a day could be beneficial in preventing thrombosis. Department of Biochemistry, Faculty of Science, Kuwait University, Safat (Kuwait). Medline ® (1995).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amagase H.; Schaffer E. And Milner J.: Dietary components modify the ability of garlic to supress 7,12- Dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary DNA adducts. American Institute of Nutrition. Report. (1996).
- ANMAT: Disposición n° 1637. Suplementos Dietarios. Boletín Oficial. N° 29.621. 3 de abril. (2001).
- Apitz Castro R. et al.: Ajoene: the antiplatelet principle of garlic. *Thromb. Res*. 42: 303-11 (1986).
- Ankri S. and Mirelman D.: Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes Infect*. 1 (2): 125-9 (1999).
- Ariga T.; Tsuj K.; Seki T.; Moritomo T.; Yamamoto J.: Antithrombotic and antineoplastic effects of phyto-organosulfur compounds. *Biofactors*. 13 (1-4): 251-5 (2000).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. (1998).
- Aschenbach J.: *El costado serio del ajo. Más que un condimento.* Informe Personal. New York. (1993).
- Auer W.; Eiber A.; Hertkron E.; Hoehfeld E.; et al: Hypertension and Hyperlipidemia: Garlic helps in mild cases. *British J. Clinic Pract.* 44 (69): 3-6 (1990).
- Avato P.; Tursil E.; Vitali C.; Miccolis V. and Candido V.: Allylsulfide constituents of garlic volatile oil as antimicrobial agents. *Phytomedicine*. 7 (3): 239-43 (2000).
- Aye R.: *Garlic Preparations and Processing.* Symposium: Cardiology in Practice. Suppl. N° 7: 4-5 (1987).
- Balasenthil S.; Ramachandran C. and Nagini S.: Prevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by garlic. *Fitoterapia*. 72 (5): 524-31 (2001).
- Baruchin A.; Sagi A.; Yoffe B. and Ronen M.: Garlic burns. *Burns*. 27 (7): 781-2 (2001).
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).
- Bordia A.: Effect of garlic on blood lipids in patients with coronary heart disease. *Amer J. Clinic Nutr*. 34: 2100-2106 (1981).
- Brahmachari H. and Augusti K.: Orally effective hypoglycaemic agents from plants. *J Pharmac. Pharmacol*. 14: 254-5 (1962).
- Brody J.: *Después de 4000 años, la ciencia médica considera al ajo.* Suplemento de Ciencia de "The New York Times". Martes 4 de setiembre. (1990).
- Calleb R.: Investigación Actual en Fitoterapia: Actividad Antioxidante, Antitumoral y Cardiovascular del Ajo. *Medicina Holística*. 42: 23-7 (1996).
- Caporaso N.; Smith S. and Eng R.: Antifungal Activity in Human Urine and Serum After Ingestion of Garlic. *Antimicr Agents Chemother.* 23: 700-2 (1983).
- Chang M. and Johnson M.: Effect of garlic on carbohydrate metabolism and lipid synthesis in rats. J.Nutr 110: 931-8 (1980).
- Chutani S.; Bordia A.: The effect of Fried Raw Garlic on Fibrinolytic Activity in Man. *Atherosclerosis* 38: 417-421. Elsevier/North-Holland Scientific Publishers Ltd. (1981).
- Das I.; Khan N. and Sooranna S.: Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. Academic Department of Psychiatry. Charin Cross & Westminster Medical Sch. Medline ® (1995).
- De Smet P. (Ed.): *Adverse effects of herbal drugs.* Vol. 1. Berlin: Springer-Verlag. (1992).
- Delaha E. and Garagusi V.: Inhibition of micobacteria by garlic extract. *Antimicr Agents Chemother* 27: 485 (1985).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimaraes E. y Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia*. 6 (65): 529-539 (1994).

- Durak I.; Yllmaz E.; Devrim E.; Perk H. and Kaçmaz M.: Consumption of aquous garlic extract leads to significant improvement in patients with benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Nutrition Res*. 23 (2): 199-204 (2003).
- Durán von Arx, R.: Propiedades Cardioprotectoras de las grageas de ajo Kwai (R). *Natura Medicatrix*. 37-8 (1995).
- Egen Schwind C.; Eckard R. And Kemper F.: Metabolism of Garlic Constituents in the Isolated Perfused Rat Liver. *Planta Med*. 58: 8-13 (1992).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D.; Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Edit. Integral. España. (1994).

- Esanu V. and Prahoveanu E.: The effect of garlic extract applied as such or in association with NAF, on experimental influenza in mice. *Rev. Rouman. Med Virol*. 34: 11-13 (1983).
- European Scientific Cooperative on Phytomedicine (ESCOP): Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascicle 3. Allii sativum bulbus (Garlic). July (1997).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents. I. *J. Pharmac. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Feldberg R. *et al*.: In vitro mechanism of inhibition of bacterial cell growth by allicin. *Antimicr Agents Chemother.* 32: 1763-8 (1988).
- Fleischauer A.; Poole C. and Arab L.: Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J. Clin Nutr*. 72 (4): 1047-52 (2000).
- Fliermans C.: Inhibition of *Histoplasma capsulatum* by garlic. *Mycopathology Appl*. 50: 227-30 (1973).
- Foster B.; Foster M.; Vandenhoek S.; Krantis A.; Budzinski J.; Arnason J.; Gallicano K. and Choudri S.: An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 4 (2): 176-84 (2001).
- Fromtling R. and Bulmer G.: In vitro effect of aqueous extract of garlic on the growth and viability of *Cryptococcus neoformans. Mycology* 70: 397-400 (1978).
- Fulder S.: Garlic and the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Pract*. 7: 30-5 (1989).
- Gaffen J. et al.: The effect of garlic extracts on contractions of rat gastric fundus and human platelet aggregation. *J Pharm. Pharmacol*. 36: 272-4 (1984).
- García Gómez L. and Sánchez Muñiz F.: Review: cardiovascular effect of garlic *(Allium sativum). Arch. Latinoam. Nutr.* 50 (3): 219-29 (2000).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Gardner C.; Chaterjee L. and Carlson J.: The effect of a garlic preparation on plasma lipid levels in moderately hypercholesterolemic adults. *Atherosclerosis*. 154 (1): 213-20 (2001).
- Gebhardt R.: Inhibition of Cholesterol Biosynthesis by a Water Soluble Garlic Extract in Primary Cultures of Rat Hepatocytes. *Arzneimittel Forschung Drug Res.* 41: 800-4 (1992).
- Gebhardt R.: Inhibition of Cholesterol Biosynthesis by garlic compounds. *Zeitschrift für Phytoterapie*. University of Tübingen, Germany (1995).
- Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, Drzewiecki J, Najman K, Katrich E, Barasch D, Yamamoto K, Trakhtenberg S. Raw and boiled garlic enhances plasma antioxidant activity and improves plasma lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Life Sciences* 78 655 – 663 (2006).
- Graham H. and Graham E.: Inhibition of *Aspergillus* parasiticus growth and toxin production by garlic. *J. Food Safety.* 8: 101-8 (1987).
- Grudzinski I.; Frankiewicz Jozko A. and Bany J.: Diallyl sulfide, a flavour component from garlic attenuates lipid peroxidation in mice infected with *Trichinella spiralis. Phytomedicine*. 8 (3): 174-7 (2001).
- Gupta V., Indi S. and Rao K. (2008).Garlic Extract Exhibits Antiamyloidogenic Activity on Amyloid-beta Fibrillogenesis: Relevance to Alzheimer's Disease. *Phytother. Res.* 23: 111–5.
- Hadjiolov D.: Fernando R.; Schmeiser H.; Wiebler M.; Hadjiolov N. and Pirajnov G.: Effect of diallylsulfide on aristolochic acid induced for estomach carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 14 (3): 407-10 (1993).
- Harris J.; Plummer S.; Turner M.; Lloyd D.: The microaerophilic flagellate Giardia intestinalis: *Allium sativum* (garlic) is an effective antigiardial. *Microbiology*. 146 (12): 3119-27 (2000).
- Harris J.; Cottrell S.; Plummer S. and Lloyd D.: Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 57 (3): 282-6 (2001).
- Hasegawa Y.; Kikuchi N.; Kawashima Y; Shimizu K. And Nishiyama M.: Clinical effects of kyolepin against various indefinite complaints in the field of internal medicine. *Jap. Journ. New Rem. Clin*. 32: 365 (1983).
- Hirao Y.; Sumioka Y.; Nakagami S.; Yamamoto M.; Hatono S.; Yoshida S.; Fuwa T. and Nakagawa S.: Activation of inmunoresponder cells by the protein fraction from AGE. *Phytotherapie Res.* 1: 161-4 (1987).
- Hirsch K.; Danilenko M.; Giat J.; Miron T.; Rabinkov A; Wilchek M. et al.: Effect of purified allicin, the major ingredient of freschly crushed garlic, on cancer cell proliferation. *Nutr. Cancer*. 38 (2): 245-54 (2000).
- Ho S.; Ide N. and Lau B.: S-allyl cysteine reduces oxidant load in cells involved in the atherogenic process. *Phytomedicine*. 8 (1): 39-46 (2001).
- Holub B.: Effect of garlic and fish oil supplementation on serum lipid and lipoprotein levels in hypocholesterolaemic men. Zeitschrift für Phytotherapie. University of Guelph, Canada (1995).

- Hoon D.; Sze L.; Lin R. and Irie R.: Modulation of cancer antigens and growth of human melanoma by AGE. 1° World Congress on the Health Significance of Garlic and Garlic Constituents. Nutrition Int. Co. (1990).
- Horie T.; Murayama T.; Mishima T.; Itoh F.; Minamide Y.; Awazu S. and Fuwa T.: Protection of liver microsomal membranes from lipid peroxidation by garlic extract. *Planta Med*. 55: 506-508 (1989).
- Hoshino T.; Kashimoto N. and Kasuga S.: Effects of garlic preparations on the gastrointestinal mucosa. *J. Nutr*. 131 (3s): 1109S-13S (2001).
- Huang K.: The Pharmacology of Chineses Herbas. CRC Press. Boca Raton, Florida, USA (1993).
- Hviid K. and Alsbjorn B.: Burns caused by local application of garlic. *Ugeskr Laeger*. 163 (9): 1305-6 (2001).
- Imada O.: *Toxicity aspects of garlic.* First World Congress on the Health Significance of Garlic and Garlic Constituents. Nutrition International Co. P.O. Box 50632. Irvine CA. P. 47 (1990).
- Imai J.; Ide N.; Nagae S. et al.: Antioxidant and radical scavenging effects of AGE and its constituents. Planta Med. 60: 417-420 (1994).
- Ip C. and Lisk D.: Efficacy of cancer prevention by high selenium garlic is primarily dependent on the action of selenium. *Carcinogenesis*. 16 (11): 2649-2652 (1995).
- Iwalokun B, Ogunledun A, Ogbolu D, Bamiro S and Jimi-Omojola J. *In Vitro* Antimicrobial Properties of Aqueous Garlic Extract Against Multidrug-Resistant Bacteria and *Candida* Species from Nigeria. *J Med Food* 7 (3) 327-333 (2004).
- Izzo A. and Ernst E.: Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs.* 61 (15): 2163-75 (2001).
- James J.: Garlic reduces saquinavir blood levels 50%; may affect other drugs. *AIDS Treat News*. 375: 2-3 (2001).
- Jani A. and Mehta A. Pharmacology of *Allium sativum* in relation to cytochrome P450 and possible drug interactions. *Pharmacognosy Reviews* 1 (2): 222-30 (2007).
- Jarial M.: Toxic effect of garlic extracts on the eggs of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): a scanning electron microscopic study. *J. Med. Entomol*. 38 (3): 446-50 (2001).
- Jinzhou L.: *El ajo y sus propiedades anticancerígenas.* Conseils pour une bone santé. Edit. La Chine in Construction. Beijing, R.P. China. En *Medicina Holística.* 24: 76 (1989).
- Joshi D. et al.: Gastrointestinal actions of garlic oil. *Phytother Res*. 1: 140-1 (1987).
- Josling P.: Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv. Ther*. 18 (4): 189-93 (2001).
- Jung F.; Kiesewetter H.; Pindur G.; Jung E.; Mrowietz C. and Wenzel E.: Thrombozytenfunktions hemmende wirkung von knoblauch. Medwelt Sonderheft, pp. 20-21 (1992).
- Kamanna V. and Chandrasekhara N.: Effect of garlic on serum lipoproteins and lipoprotein cholesterol levels in albino rats rendered hypercholesterolemic by feeding cholesterol. *Lipids*. 17: 483-8 (1982).
- Kannar D.; Wattanapenpaiboon N.; Savige G. and Wahlqvist M.: Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J. Am. Coll. Nutr*. 20 (3): 225-31 (2001).
- Kasuga S.; Ushijima M.; Morihara N.; Itakura Y.; Nakata Y.: Effect of aged garlic extract (AGE) on hyperglycemia induced by immobilization stress in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 114 (3): 191-7 (1999).
- Kasuga S.; Uda N.; Kyo E.; Ushijima M.; Morihara N. and Itakura Y.: Pharmacologic activities of aged garlic extract in comparison with other garlic preparations. *J. Nutr*. 131 (3s): 1080S-4S (2001).
- Kawashima Y.; Ochiai Y. And Fujisaki Y.: Clinical study of Kyoleopin for patients with hyperlipidemia. Shinryou to Shinyaku (Treat. New Med.) 26: 377-388 (1988).

- Kiesewetter H.; Jung F.; Pindur G.; Jung E.; Morowietz C. And Wenzel E.: Effect of garlic on blood fluidity and fibrinolitic activity: A randomised placebo controlled double mind study. *British J. Pract*. 44: 24-9 (1990).
- Kim J, Chang N, Kim W and Chung H. Dietary S-allyl-cysteine reduces mortality with decreased incidence od stroke and behavioral changes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biosci. Biotechnol Biochem*. 70 (8): 1969-71 (2006).
- Knowles L. and Milner J.: Possible mechanism by which allyl sulfides supress neoplastic cell proliferation. *J. Nutr*. 131 (3s): 1061S-6S (2001).
- Koch H. and Lawson L.: The Science and Therapeutic Application of *Allium sativum* L. and Related Species. (1996).
- Kojima R.; Toyama Y. and Ohnishi S.: Protective effects of an AGE on doxorrubicine induced cardiotoxicity in the mouse. *Nutrition Cancer*. 22: 163-173 (1994).

- Kokai Tokkyo Koho: Growth stimulatory effect of AGE protein fraction on friendly bacteria. Jap. Patent (1992).
- Koscielny J.; Klussendorf D.; Latza R.; Schmitt R.; Radtke H.; Siegel G. and Kiesewetter H.: The antiatherosclerotic effect of *Allium sativum. Atherosclerosis*. 150 (2): 437-8 (2000).
- Kritchevsky D.; Tepper S.; Morrisey R.; Klurfeld D.: Influence of garlic oil on cholesterol metabolism in rats. *Nutr Reports Int*. 22: 641-645 (1980).
- Kwon K.; Yoo S; Ryu D.; Yang J.; Rho H.; Kim J.; Park J.; Kim H.; Park B.: Induction of apoptosis by diallyl disulfide through activation of caspase-3 in human leukemia HL-60 cells. *Biochem. Pharmacol*. 63 (1): 41-7 (2002).
- Kyo E. et al.: Garlic as immunostimulant. Immunomodulatory agents from plants. Wagner H. (Ed). Pp. 273-88. Birkhauser Verlag Base (1999).
- Lamm D. and Riggs D.: Enhanced immunocompetence by garlic: role in bladder cancer and other malignancies. *J. Nutr*. 131 (3s): 1067S-70S (2001).
- Lau B., Adetumbi M.; Sanchez A.: *Allium sativum* and atherosclerosis: a review. *Nutr. Res*. 3: 119-0 (1983).
- Lau B.; Woolley J.; Marsch C.; Barker G.; Koobs D. And Torrey R.: Superiority of intralesional inmunotherapy with *Corynebacterium parvum* and *Allium sativum* in control of murine transitional cell carcinoma. *J. Urology*. 136, pp. 701-710 (1986).
- Lau B.: Anticoagulant and lipid regulating effects of garlic. In *New Protective Roles of Selected Nutrients in human nutrition.* Gene A. Spiller & J. Scala editors. Alan R Liss Publisher. (1988).
- Lau B.: Detoxifying radio protective and phagocyte enhancing effects of garlic. *Int. Clinical Nutrition Review*. 9: 27-31 (1989).
- Lautier R. and Wendt V.: Contact allergy to Alliaceae. *Dermatosens*. 33: 213-15 (1985).
- Lawson L.; Ramson D. and Hughes B.: Inhibition of Whole Blood Platelet Aggregation by Compounds in Garlic Clove Extracts and Commercial Garlic Prod. *Thrombosis Res* 65: 141-156 (1992).
- Lawson L. and Hughes B.: Characterization of Formation of Allicin and Other Thiosulfinates from Garlic. *Planta Med*. 58: 345-350 (1992).
- Legrani C.; Frascaro M.; Guazzoloca C.; Ludovici S.; Cesarano G. and Cocheri S.: Effects of a Dried Garlic Preparation in Fibrinolysis and Platelet agreggation in Healthy Subjects. *Arzeneimittelforsch Drug Res*. 43: 119-122 (1993).
- Li G.; Quiao C.; Lin R.; Pinto J.; Osborne M. and Tiwari R.: Antiproliferative effects of garlic constituents in cultured human breast cells. *Oncology Reports* 2: 787-791 (1995).
- Lin R.: *Nutrition in the cardiovasculare disease.* In the 11° Asian Pacific Congress of Cardiology. The International Society and Federation of Cardiology. Set. 17-22, Bali, Indonesia. (1995).
- Lin R.; Yeh S. and Yeh Y.: Cholesterol lowering effects of AGE suplementation on free living hypocholesterolemic men consuming habitual diets. *J Amer College* Nutr. 14 (5): 545 (1995).
- Lin R.: Ajo y Salud: Recientes avances de la investigación. Nutrition Internat. Co., USA. (1996).
- Liu J.; Lin X. and Milner J.: Dietary garlic powder increases glutathione content and glutathione-S-transferase activity in rat liver and mammary tissues. *FASEB Journal.* 6 (4): 2640 (1992).
- Liu J.; Lin X. and Milner J.: Dietary garlic supress DNA adducts caused by N-nitroso compounds *Carcinogenesis*. 15 (2): 346-352 (1994).
- Liu J.; Schaffer E.; Pegg A. And Milner J.: Dietary garlic inhibits mammary carcinogenesis induced by N - methylnitrosourea. *Exp. Biology* 95: 123 (1995).
- Liu L.; Yeh Y.: Water-soluble organosulfur compounds of garlic inhibit fatty acid and triglyceride syntheses in cultured rat hepatocytes. *Lipids*. 36 (4): 395-400 (2001).
- Mahady G.; Matsuura H. and Pendland S.: Allixin, a phytoalexin from garlic, inhibits the growth of *Helicobacter pylori* in vitro. *Am. J. Gastroenterol*. 96 (12): 3454-5 (2001).

- Makheja A.; Bailey J.: Antiplatelet constituents of garlic and onion. *Agents Actions*. 29: 360-3 (1990).
- Mantawy M.: Potential effect of *Allium cepa* and *Allium sativum* on haemolymph of *Biomphalaria alexandrina*, the intermediate host of *Schistosoma mansoni*. *J. Egypt. Soc. Parasitol*. 31 (3): 711-23 (2001).
- Marsch C.; Torrey R.; Woolley J.; Braker G. And Lau B.: Superiority of intravesical inmunotherapy with *Corynebacterium parvum* and garlic in control of murine bladder cancer. *J Urology*. 137: 359-63 (1987).
- Martin N.; Bardisa C.; Pantoja C.; Roman R. and Vargas M.: Experimental cardiovascular depressant effects of *Allium sativum* dialysate. *J Ethnopharmacol* 37 (2): 145-9 (1992).

- Martin N.; Bardisa C.; Pantoja C. and Barrios M.: Efectos antiarrítmicos del dializado de ajo en las anormalidades del ritmo cardíaco inducidas por sobrecarga de calcio. *J. Ethnopharmacol* 55: 113-8 (1997).
- McNulty C.; Wilson M.; Havinga W.; Johnston B.; O'Gara E. and Maslin D.: A pilot study to determine the effectiveness of garlic oil capsules in the treatment of dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 6 (3): 249-53 (2001).
- Menella J.; Johnson A. Y Beauchampt G.: *Garlic ingestion by pregnant woman alters the odor of amniotic fluid* Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA 19104, USA. Medline ® (1995).
- Milner J.: Incidencia de extractos añejos de ajo y cáncer de mama. Pensilvania University. En *El Costado Serio del ajo. Más que un condimento.* Aschenbach J. (Ed). (1993).
- Miyoshi A.; Hasegawa Y; Yamamoto T.; Omata S.; Harada H.; Nakazawa S.; Kita S.; Moriga M. and Kajiyama G.: Effect of Kyoleopin on various unidentified complaints followed on internal disease. Shinryou to Shinyaku. *Treat. New Medicine* 21: 1806-1820 (1984).
- Montes M.: Fitoterapia y Gerontoprofilaxis. *Natura Medicatrix*. 27: 27-31 (1991).
- Moriguchi T.; Saito H. and Nishiyama N.: Effects of AGE on impairments of learning and memory perfomances in senescence accelerated mouse. In: The SAM Model of Senescence. Takeda T. (Ed). pp. 447-450 Elsevier Sc. (1994).
- Motsei M.; Lindsey K.; Jäger A. and van Staden J.: Medicinal plants with antifungal activity against *Candida albicans*. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-206. Barcelona, España Set. 8-12 (2002).
- Nagai K.: Experimental Studies on the Preventive Effects of AGE Againts Infection with Influenza Virus. Kasenshogaku Zasshi. *Japan J Infect Dis* 47 (9): 321-325 (1973).
- Nagai K.; Nakagawa S.; Nojima S.and Mimori H.: Effectc of AGE on glucose tolerance test in rats. *Basic Pharm. Therap.* 3: 45 (1975).
- Nakagawa S.; Masamoto K.; Sumiyoshi H. and Harada H.: Acute toxicity of garlic extract. J Toxicol Scie. 9: 61-75 (1984).
- Nakagawa S.; Yoshida S.; Hirao Y; Kusawa S. and Fuwa T.: Cytoprotective activity of components of garlic, ginseng and cuiwjia on hepatocyte injury induced by carbon tetrachlorine in vitro. *Hiroshima J Med Scie*. 34: 303-309 (1985).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Nishino H.; Nishino A.; Takayasu J.; Iwashima A.; Itakura A.; Matsuura H. and Fuwa T.: Antitumor promoting activity of garlic extract. *Oncology*. 46: 277-280. (1989).
- Oi Y.; Imafuku M.; Shishido C.; Kominato Y.; Nishimura S. and Iwai K.: Garlic supplementation increase testicular testosterone and decrease plasma corticosterone in rats fed a high protein diet. *J. Nutr*. 131 (8): 2150-6 (2001).
- Pantoja C.; Martin N. y Bunster M.: Caracterización de principios con actividad biológica purificados a partir de ajo *(Allium sativum).* WOCMAP II°, Abstract P-382. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).
- Phelps S. and Harris W.: Garlic suplementation and lipoproteinoxidation susceptibility. *Lipids*. 28: 475-7 (1993).
- Piñero Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: Extractos Naturales de Plantas Medicinales. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas. (1988).
- Press Release n° 84/07. Garlic extract powder capsules are not medicinal products. Commision of the European Communities. Federal Republic of Germany (2007).
- Qureshi N.; Lin R.; Abuirmeileh N. and Qureshi A.: Dietary Kyolic (AGE) and S-allyl-cysteine reduces the levels plasma triglycerides, thromboxane B2 and platelet agregation in hipercholesterolemic model. In *Garlic in Biology and Medicine.* Nutritional International Co. PO. Box 50.632. Irvine CA. (1990).
- Qidwai W.; Qureshi R.; Hasan S. and Azam S.: Effect of dietary garlic *(Allium sativum)* on the blood pressure in humans. A pilot study. *J. Pak. Med. Assoc*. 50 (6): 204-7 (2000).
- Rahmy T. and Hemmaid R.: Prophylactic action of garlic on the histological and histochemical patterns of hepatic and gastric tissues in rats injected with a snake venom. *J. Nat. Toxins*. 10 (2): 137-65 (2001).
- Rashid A. and Khan H.: The mechanism of hipotensive effect of garlic extract. *J.P.M.A*. 35: 357-62 (1974).
- Reeve V.; Bosnic M.; Rozinova E. and Bohem Wilcox C.: Protection from UVB (280-320 NM) radiation induced supression of contact hypersensitivity by a garlic extract. *Photochem Photobiol*. 57: 29-30 (1993).

- Rendu F. et al.: Ajoene: the antiplatelet compound derived from garlic. *Bioch. Pharm*. 38: 1321-8 (1989).
- Resch K.; Ernst E.: Garlic (Allium sativum) a potent medicinal plant. Postgraduate Medical School, University of Exeter, United Kindom. *Fortschr. Med*. 113 (20-21): 311-315 (1995).
- Riggs D.; Lamm D.; Campbell P. and Dehaven J.: Antitumor effects of orally administered AGE in the MBT2 murine bladder cancer model. *J Urology*. 153 (4): 1029 (1995).
- Robert V.; Mouille B.; Mayeur C.; Michaud M. and Blachier F.: Effects of the garlic compound diallyl disulfide on the metabolism, adherence and cell cycle of HT-29 colon carcinoma cells: evidence of sensitive and resistent sub-populations. *Carcinogenesis*. 22 (8): 1155-61 (2001).
- Roman Ramos R.; Flores Saenz J. and Alarcón Aguilar F.: Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J. Ethnopharmacol.* 48: 25-32 (1995).
- Sainani G.; Desai B.; Gorhe N.; Natu S.; Pise D. And Sainani P.: Dietary garlic, onion and some coagulations parameters in Jain community. *J Assoc Physic India* 27: 707-708 (1979).
- Sasaki J.; Kita T.; Ishita K.; Uchisawa H. and Matsue H.: Antibacterial activity of garlic powder against *Escherichia coli* O-157. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 45 (6): 785-90 (1999).
- Scharfenberg K. et al.: *Allium sativum* in oncology. *Cancer Letters* 53: 103-108 (1990).
- Senapati S.; Dey S.; Dwivedi S. and Swarup D.: Effect of garlic extract on tissue lead level in rats. *J. Ethnopharmacol*. 76 (3): 229-32 (2001).
- Sendl A.; Elbl G.; Steinke B. et al.: Comparative Pharmacological Investigations of *Allium ursinum* and *Allium sativum. Planta Med*. 58: 1-7 (1992).
- Seuri M.; Taivanen A.; Ruoppi P. and Tukiainen H.: Three cases of occupational asthma and rhinitis caused by garlic. *Clin. Exp. Allergy*. 23 (12): 1011-4 (1993).
- Shah S. and Vohora S.: Boron enhances antiarthritic effects of garlic oil. *Fitoterapia* 61 (2): 121 (1990).
- Shah A.; Tariq M.; Ageel A. and Qureshi S.: Cytological studies on some plants used in traditional arab medicien. *Fitoterapia*. 2 (60): 171-177 (1989).
- Sheela C.; Kumud K. and Augusti K.: Antidiabetic effects of onion and garlic sulfoxide aminoacids in rats. *Planta Med*. 61 (4): 356-7 (1995).
- Sheen L.; Wu C.; Lii C. and Tsai S.: Effect of diallyl sulfide and diallyl disulfide, the active principies of garlic, on the aflatoxin B1-induced DNA damage in primary rat hepatocytes. *Toxicol Lett*. 122 (1): 45-52 (2001).
- Shukla Y. and Taneja P.: Antimutagenic effects of garlic extract on chromosomal aberrations. *Cancer Lett*. 176 (1): 31-6 (2002).
- Siegell G, M. Malmsten J. Pietzsch A. Schmidt E. Buddecke F. Michel M. Ploch and W. Schneider. (2004). The effect of garlic on arteriosclerotic nanoplaque formation and size. *Phytomedicine* 11: 24–35.
- Singi G, Damasceno D, D'Andréa E, Silva G. Efeitos agudos dos extratos hidroalcoólicos do alho (*Allium sativum* L.) e do capim-limão (C*ymbopogon citratus* (DC) Stapf) sobre a pressão arterial média de ratos anestesiados. *Brazilian J of Pharmacogn* 15 (2): 94-97.
- Syed Haris O, Hasan A, Hunjul N, Ali J, Aqil M. Historical, Chemical and Cardiovascular Perspectives on Garlic: A Review. *Pharmacognosy Reviews* 1 (1): 80-7 (2007).
- Syed Haris O, Abshar U. and Nehal M. (2007). Anticarcinogenic and antitumorigenic effect of Garlic and factors affecting its activity: A Review. *Pharmacognosy Reviews* 1 (2): 215-221.
- Sivam G.: Protection against *Helicobacter pylori* and other bacterial infections by garlic. *J. Nutr*. 131 (3s): 1106S-8S (2001).
- Sparnins V.; Mott A.; Barany G. And Wattenberg L.: Effects of allyl-methyl-trisulfide on glutation - s-transferase activuty in bp-induced neoplasia in the mouse. *Nutrition Cancer* 8: 211-215 (1986).
- Spigelski D. and Jones P.: Efficacy of garlic supplementation in lowering serum cholesterol levels. *Nutr. Rev*. 59 (7): 236-41 (2001).
- Srivastava K. and Winslows J.: Evidence for the mechanism by which garlic inhibits platelet aggregation. *Prost. Leukot. Med*. 22: 313-21 (1986).
- Steiner M. and Lin R.: Cardiovascular and lipid changes in response to AGE ingestion. *J Amer Coll Nutr*. 13: (5): 524 (1994).
- Steiner M.; Khan H. and San Lin R.: A double blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men comparing the effect of AGE and placebo administration on blood lipids and platelet function. Memorial Htal. of Rhode Island. Personal Report (1996).
- Stevinson C.; Pittler M. and Ernst E.: Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med*. 135 (1): 65-6 (2001).
- Stjernberg L. and Berglund J.: Garlic as an insect repellent. *JAMA*. 285 (1): 41-2 (2001).

- Sumioka I.; Matsura T. and Yamada K.: Therapeutic effect of S-allylmercaptocysteine on acetaminophen-induced liver injury in mice. *Eur. J. Pharmacol*. 433 (2-3): 177-85 (2001).
- Sumiyoshi H. et al.: Chronic toxicity test of garlic extract in rats*. J.Toxicol. Sci*. 9: 61-75 (1984).
- Sumiyoshi H. and Wargovich M.: Effect of Organosulphur compounds on 1,2 dimethyl-hydrazine induced nuclear toxicity and GST activity in mouse colon*. Carcinogenesis*. 30: 181-2 (1989).
- Sumiyoshi H. and Wargovich M.: Chemoprevention of 1,2 dimetylhydrazine induced colon cancer in mice by naturally occurring organosulphur compunds*. Cancer Res*. 50: 5084-7 (1990).
- Tadi T.; Teel R. and Lau B.: Anticandidal and anticarcinogenic potentials of garlic*. Int. Clinical Nutrition Rev*. 10: 423-9 (1990).
- Takasugi N.; Kira K and Fuwa T.: Effects of garlic extract preparation containing vitamins (Kyoleopin®) and ginseng-garlic preparation containing vitamin B in mice. Oyo Yakuri. *Appl. Pharm*. 31: 977-84 (1986).
- Takeyama H.; Hoon D.; Saxton R.; Morton D. And Irie R.: Grouth inhibition and modulation of cell markers of melanoma by S-allil-cysteine*. Oncology*. 50: 63-69 (1993).
- Tavakkol Afshari J, Moosa-Alreza H, Ghorbani A and Parsaie H. (2006). Ethanolic extract of *A. sativum* has antiproliferative effect on Hep2 and L929 cell lines. *Pharmacogn Magazine* 2(5): 31-4.
- Tjia T.; Yeow Y.; Tan C.: Cryptococcal meningitis*. J Neurol Neurosurg Psych*. 48: 853 (1985).
- Toriyama M.: The effect of Kyoleopin on emaciation produced by radiotherapy or chemotherapy in a head and neck tumor. Nihon Jibirinsho Zasshi . *Jap J Otorhinolaryngol*. 76 (2): 231-2 (1983).
- Tsai Y.; Cole Ll.; Davis L.; Lockwood S.; Simmons V. and Wild G.: Antiviral properties of garlic: in vitro effect on influenza B, herpes simplex and coxsackie viruses*. Planta Med* 5: 460-8 (1985).
- Tsao S. and Yin M.: In vitro antimicrobial activity of four diallyl sulphides occurring naturally in garlic and Chinese leek oils. *J. Med. Microbiol*. 50 (7): 646-9 (2001).
- Tutakne M.; Bhardwaj J.; Satyanarayanan G.; Sethi Y.(1983). Sporotrichosis treated with garlic juice*. Indian J Dermatol.* 28: 40-4.
- Veereshwarayya V, Thiruvengadam D. (2004). Hepatoprotective effect of allicin on tissue defense system in galactosamine/endotoxin challenged rats. *J. Etnopharmaco*l. 90: 151–154.
- Vorberg G. and Schneider B.: Therapy with Garlic: Results of a Placebo Controlled Double Blind Study. *Br J Clinic Pract*. 44 (69): 7-11 (1990).
- Wargovich M.: Diallyl sulphide: a flavor component of garlic inhibits dimethylhydrazine induced colon cancer *Carcinogenesis*. 8: 487-9 (1987).
- Wargovich M.; Woods C.; Eng V.; Stephens L. and Gray K.: Chemoprevention of N-nitrosomethyl-benzylamine induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether diallyl-sulfide*. Cancer Res*. 48: 6872-5 (1988).
- Wattenberg L.; Sparnins V. And Barany G.: Inhibition of N-nitrosodietylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulphur compounds and monoterpenes. *Cancer Res*. 49: 2689-2 (1989).
- Webb G. Garlic Symposium 6th. Annual Phytother Congress, Berlin*. Herbalgram* 36: 62-3 (1996).
- Welch C.; Wuarin L. and Sidell N.: Antiproliferative effect of the garlic compound S-allyl-cysteine on human neuroblastome cells in vitro*. Cancer Letters*. 63: 211-9 (1993).
- Wolf S.; Jung F.; Arend O.; Kiesewetter H. and Reim M.: *Vaskuläre Wirkung von Knoblauch.* Medwelt Sonderhef. Pp. 26-27 (1992).
- Won Han S. et al.: Antiulcerogenic effect of garlic. Bull Clin Res (C.M.C). 18 (2): 223-236 (1990). In: *Rev.de Medicina Holística* 31: 50-1 (1992).
- Wong S. and Zhu D.: The effectiveness of SGP on dental pacients with mercury restorations. A pilot study.Personal comunication to Lau Benjamin. In: Garlic For Health. (1988).
- Yamasaki T.; Teel R. and Lau B.: Effect of allixin, a phytoalexin produced by garlic, om mutagenesis, DNA-binding and metabolism of aflatoxin B*. Cancer Letters*. 59: 89-94 (1991).
- Yamasaki T.; Lin L. and Lau B.: Garlic compounds protect vascularendothelial cells from hydrogen peroxide induced oxidant injury*. Phytoterapy Res* 8: 408-412 (1994).
- Yeh Y. and Yeh S.: Garlic reduces plasma lipids by inhibition hepatic cholesterol and triacilglycerol synthesis. *Lipids*. 29 (3): 189-193 (1994).
- Yoshida S.; Hirao Y. and Nakagawa S.: Mutagenicity and citotoxicity tests of garlic*.* J. Toxicol Scie 9: 61-75 (1984).
- Yoshida S.; Kasuga S.; Hayashi N.; Ushiroguchi T.; Matsuura H. and Nakagawa S.: Antifungal activity of ajoene derived from garlic*. Appl. Environ. Microbiology*. 53: 615-620 (1987).
- You W.; Chang Y.; Heinrich J.; Ma J.; Liu W.; Zhang L.; Brown L. et al.: An intervention trial to inhibit the progression of precancerous gastric lesions. *Eur. J. Cancer Prev*. 10 (3): 257-63 (2001).
- Yu W.: Allium vegetables reduced risk stomach cancer*. J. National Cancer Instit.* 81:162-4 (1989).
- Zahid Ashraf M, Ejaz Hussain M, Fahim M. Endothelium mediated vasorelaxant response of garlic in isolated rat aorta: role of nitric oxide. *J Ethnopharmacol* 90: 5–9 (2004).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: ALGAS MARINAS



INTRODUCCIÓN

Las algas comprenden unas 25.000 a 30.000 especies en su mayoría unicelulares y acuáticas. No obstante, se pueden observar algunos ejemplares fuera del agua, como ser en árboles y rocas. Todas contienen clorofila y pueden observarse ejemplares de diferentes tamaños, desde microscópicas hasta gigantes como la *laminaria del Pacífico.* Se trata de organismos vegetales cuya organización no llega a dar un verdadero cormo (tallo). Respecto a la utilidad de las algas, se ha podido observar que constituyen una fuente alimenticia de primer orden para el mundo marino, y también lo son (aunque en menor escala), para el hombre, especialmente para los habitantes de Oriente. Sólo en las islas Hawaii se consumen más de 70 especies diferentes.

Desde el punto de vista de su composición química, las algas contienen en promedio un 50% de hidratos de carbono, pequeñas proporciones de grasas y proteínas (salvo la espirulina cuyo tenor es muy importante) y buena cantidad de vitaminas y sales minerales. Respecto al litoral atlántico patagónico podemos decir que es muy rico en algas, sobretodo las del género *Macrocystis,* que contiene un enorme potencial tanto para la industria alimenticia como la forrajera.

Desde tiempos remotos el hombre ha usado las algas con distintos fines. En China se calcula que desde el año 2.700 A.C., en tanto los griegos y romanos las usaban como alimentación, para forraje, como plantas medicinales e incluso en cosmética. En Norteamérica los aztecas empleaban la cianobacteria Spirulina, que recolectaban del lago Texcoco, como complemento proteico fundamental. Actualmente, las algas marinas cuentan con usos industriales, agropecuarios, alimenticios, médicos, farmacéuticos y en restauración medioambiental.

Un kilo de algas contiene tanto yodo como 10.000 litros de agua de mar y es 500 veces más rica en calcio y vitaminas que el agua de mar sola. A nivel cosmético también resultan de vital importancia dada su capacidad para proporcionar iones negativos a la piel. Estos iones, almacenados en las algas y en el agua de mar, son atraídos por los iones positivos de las capas más profundas de la piel. Gracias a su composición y modo de actuación, poseen interesantes propiedades tonificantes, regeneradoras celulares, antiseborreicas, drenantes y suavizantes.
La cantidad de algas transformadas en todo el mundo es del orden de 7 billones de toneladas de peso fresco, siendo los países asiáticos los productores de casi el 80 % de las materias primas

CLASIFICACIÓN

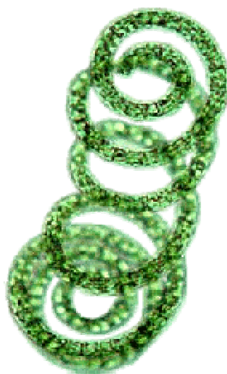
Las algas se clasifican según su coloración, que es fruto del grado de penetración de la luz solar dentro del mar. De acuerdo al color se clasifican en *rojas* (Rodofíceas), *verdes* (Clorofíceas), *azules* (Cianofíceas) y *pardas* (Feofíceas).

Algas Azules (Cianofíceas)

Son las formas más primitivas, siendo consideradas por varios autores como *bacterias.* Un tipo de alga azul-verdosa de importancia alimenticia y medicinal es la espirulina (*Spirulina maxima y S. platensis*), muy rica en proteínas de alta calidad. Habita lugares con abundante luz solar y aguas alcalinas dulces (lago de Chad en África y lago Texcoco en México), siendo cultivada en varios países.

Espirulina *(Spirulina spp).*

Se trata de uno de los seres unicelulares más simples y primitivos formando parte del mundo procariote. De tamaño microscópico (miden décimas de milímetro), tiende a formar plancton en aguas dulces. Presenta forma de espiral muy fina, de donde deriva su nombre). Es de fácil reconocimiento ya que forma una espuma verdosa sobre la superficie del agua.
Suele encontrarse en lugares donde abunda la luz solar y aguas alcalinas dulces (en especial en lagos), siendo su hábitat el correspondiente a los territorios de Méjico (Lago Texcoco), Japón, Tailandia y algunos lagos del África (Lago de Chad). La alcalinidad de estos lagos, con un pH cercano a 11, hace que prácticamente no exista otra vida orgánica en los mismos, de manera tal que la *espirulina* crece como monocultivo.



Debido a su actual demanda existen diversos países que la cultivan como los Estados Unidos (en Hawaii y California) y Argentina (La Rioja). El lago Texcoco en México lamentablemente ya se ha secado y prácticamente desaparecido. Los antiguos aztecas utilizaban la *espirulina* como fuente importantísima de proteínas para producir varios tipos de alimento. Al respecto, refería el cronista español, Bernal Díaz del Castillo en 1521 "*...Y otros venden pastelillos hechos con una especie de limo que extraen del lago, el cual se coagula y del que hacen un pan con un sabor similar al queso, al cual los nativos llaman tecuitlatl."*

En 1964, el botánico belga J. Leonard, al tomar parte de una expedición al Trans-Sahara, observó galletas de color azul-verdosas en algunos mercados de las aldeas de la región de Kanem, actual República del Chad, obtenidas de los estanques que rodean al lago del mismo nombre, y a las cuales los nativos denominaban *dihé.*

Composición Química:

- Proteínas (60-70% de la materia seca): Tiene más porcentaje que otras fuentes naturales como la soja (37%) e incluso mayor que la carne vacuna (20%). En su constitución intervienen gran cantidad de aminoácidos (21) de los cuales 8 son esenciales. El que mayor concentración presenta es el *triptofano.* El nivel de proteínas depende del medio donde se cultive.

- Vitaminas: Principalmente *vitamina* B_{12} (0,2-0,6 mg). También presenta elevadas cantidades de otras vitaminas siendo su análisis proximal por cada 100 g el siguiente: *provitamina A* 2.800 U.I.; *vit.* B_1 5 mg; *vit.* B_2 4 mg; *vit.* B_6 300 mcg; *vit. E* 20 mg; *niacina* 12 mg; *biotina* 50 mcg; *inositol* 35 mg; *ácido pantoténico* 1 mg; y trazas de *ácido ascórbico, ácido nicotínico, vitaminas D* y *K.*

- Minerales: El análisis proximal por 100 g es el siguiente: *calcio* 118 mg; *fósforo* 828 mg; *hierro* 54 mg; *sodio* 33 mg; *magnesio* 166 mg; *manganeso* 3 mg; *potasio* 1.427 mg; *selenio* 50 mcg; *cromo* 198 mcg y *zinc* 3 mg.

- Otros: Presenta azúcares (10-20%) destacando *rhamnosa, glucosamina, ácido siálico, glucógeno*; ácidos grasos saturados (4-14%) principalmente *ácidos linoleico* y *gamalinolénico; mucílago, esteroles, pigmentos (clorofila* es el principal con 0,8-1,5% del peso seco, le siguen *xantófila, violaxantina, carotenoides* y *ficocianina* ó *ficobilina), criptoficinas, espirulano cálcico y espirulano sódico (polisacáridos), ácidos nucleicos (ADN* y *ARN* que totalizan el 4% de la materia seca).

Aporte Nutricional

La *espirulina* es una especie muy empleada como suplemento dietario contando con un doble valor: alimenticio y medicinal. De acuerdo con estudios realizados por la FAO, la proteína de la *espirulina* es de gran calidad, ya que la proporción de aminoácidos es considerada cercana a lo ideal e incluso en ocasiones equiparable a la *caseína* de la leche, siendo únicamente deficitaria en *lisina* y *metionina* (Ciferri O., 1983; Kay R., 1991).
La UNP (Utilización Neta de Proteínas) está próxima a la de los huevos deshidratados (94%). Además de su uso *in toto,* la *espirulina* probablemente pueda ser utilizada como fuente de *ribulosa difosfática carboxilasa,* una enzima presente en grandes cantidades en los organismos fotosintetizadores, que despierta el interés como fuente de proteínas para consumo humano (Vidal Ortega C., 1995).
A diferencia de otras algas consideradas también como alimenticias, tales como la *Chlorella* ó *Scenedesmus,* debe considerarse que estas últimas son organismos eucariotes o superiores, con estructuras celulares similares a la de los organismos superiores, ya que poseen paredes compuestas por sustancias semejantes a la celulosa. Esta conformación de la pared hace que dichas algas no puedan ser aprovechables totalmente por los animales, de modo que sus proteínas quedan parcialmente indigeridas.

Respecto a las membranas plasmáticas de la *espirulina,* debido a que están formadas por *proteoglicanos* y no por *celulosa*, hace que se facilite su digestión cuando es ingerida (Delepine E., 1984).


Cultivos en Hawaii

En cuanto a su contenido en *vitamina B12,* superior incluso al del hígado desecado, haría de la *espirulina* un alimento apto como coadyuvante en el tratamiento de *anemias perniciosas* o como suplemento dietario en casos de dietas vegetarianas o macrobióticas. Un gramo de *espirulina* cubriría las necesidades diarias de esta vitamina. Sin embargo, un estudio realizado en el Instituto de Toxicología y Nutrición de Zeist, Holanda, ha puesto en duda la verdadera biodisponibilidad de la *vitamina B12* proveniente de algas en el hombre.
El estudio fue llevado a cabo en niños y ratas alimentados de acuerdo a los principios de la macrobiótica, comprobándose que la mencionada sustancia proveniente de las algas *espirulina* y *nori* no tendría un adecuado aprovechamiento en dichos organismos (Dagnelie P. *et al*., 1991). Al respecto, se postula que en realidad se trataría de compuestos análogos a la *vitamina* B_{12}, los cuales en diferentes ensayos no demostraron la tradicional afinidad para ligarse al factor intrínseco (Herbert V., 1986; Van der Berg H. *et al*., 1988).
Un importante elemento nutricional que brinda la *espirulina* son los ácidos grasos insaturados (en especial *ácido linoleico* y *gammalinolénico)* y los carotenoides (Blinkova L. *et al*., 2001). Un gramo de *espirulina* contiene entre 1-4 mg de carotenoides, mucho más que cualquier otra fuente vegetal. Estudios referidos a las actividades biológicas del *ácido gammalinolénico* presente en la *espirulina* (0,5-1% del peso en seco), informaron que para que revistan importancia se requeriría un consumo de un cuarto de libra diario de esta alga, lo cual está muy por encima de las dosis diarias recomendadas, desconociéndose efectos adversos o tóxicos que dichas megadosis pudieran ocasionar (Clement G., 1971).
En cuanto a su concentración en *calcio*, superior al de la leche, la hace apta como suplemento dietario en el tratamiento de la osteoporosis (Colastro J., 1995). Un hecho interesante sobre estos organismos unicelulares se centra en la riqueza de ácidos nucleicos que contienen. Si bien esta concentración es importante ya que duplica la de cualquier especie superior, resulta inferior al de otras algas (5 - 6%) y bastante más baja que la de la *levadura,* clásica proteína unicelular, que contiene alrededor de un 10% de ácidos nucleicos (Iwata K. *et al.,* 1990). En cuanto al resto de minerales y vitaminas de la *espirulina*, no alcanzan concentraciones óptimas para cubrir necesidades diarias de las mismas (De Smet P., 1997).

Obesidad - Metabolismo Lipídico

Su alto contenido en proteínas proporciona una sensación de plenitud gástrica lo cual ha sido aprovechado en los regímenes de adelgazamiento. De hecho, los niveles de *fenilalanina* que presenta podrían coadyuvar a contrarrestar el apetito, aunque esto todavía es discutido (Popovich N., 1982; Kessler D., 1991; Tyler V., 1993).
Experiencias realizadas en Alemania con humanos obesos en estudios doble ciego, durante un mes, determinaron que los grupos que ingirieron 3 g diarios de *espirulina* junto a una dieta hipocalórica, presentaban una pérdida de peso de 1,4 kg mayor que los grupos que realizaban únicamente dieta. Es sabido que dietas muy ricas en fructosa pueden aumentar el nivel de colesterol y triglicéridos en sangre. Al respecto, un estudio reveló que cuando a estas dietas se añade *espirulina* dichos parámetros permanecen estables, es decir, sin sufrir elevaciones. El mecanismo de acción estaría vinculado a la activación de la enzima *lipoprotein-lipasa* implicada en el metabolismo de las grasas (Sosa T., 1982; González de Rivera C. *et al*., 1993).

Otros ensayos pudieron comprobar que pacientes con altas tasas de colesterol, a los cuales se les administró 4 g diarios de espirulina en su dieta, presentaban descensos cercanos a un 4,5% en las primeras semanas de tratamiento. El mecanismo de acción estaría vinculado a su tenor en clorofila, ácidos grasos poliinsaturados, vitamina B3 y algunos aminoácidos (*arginina)* que actuarían sinérgicamente para lograr tal resultado (Belay A. *et al*., 1993). Por último, tanto el extracto oleoso de *espirulina* como la fracción desgrasada, demostró poseer efectos hepatoprotectores frente a la inducción de hígado graso por administración intraperitoneal de *tetracloruro de carbono*, a la vez que redujo la tasa de lípidos y triglicéridos elevados en dichas circunstancias (Torres Durán P. *et al*., 1999).

Actividad Inmunológica

A este nivel, los polisacáridos de *espirulina* (altamente hidrosolubles) han demostrado constituir un poderoso complejo reforzador del sistema inmunológico (Blinkova L. et al., 2001). Al respecto, la administración de una dieta rica en *espirulina* demostró en ratas incrementar la fagocitosis de macrófagos peritoneales y la proliferación de linfocitos esplénicos, luego de una estimulación con *concanavalina A* y *fitohemaglutinina* (Hayashi K. *et al*., 1994). Un dato interesante arrojó el estudio de niños que vivían en áreas radioactivas (Chernobyl), a los cuales se les suministró una dosis diaria de 5 g de *espirulina.* Luego de una semana de tratamiento se pudo constatar en todos los niños la normalización de sus niveles de IgE (Evets L., 1994)..
El extracto acuoso de *espirulina* demostró incrementar el número y la vacuolización de macrófagos de pollo en cultivo, con la consiguiente producción de un agente antitumoral (Qureshi M. *et al*., 1995). En tanto, gallinas y gatos alimentados con *espirulina* en su ración diaria (0,5-1.0-2.0%) evidenciaron incrementos en la actividad fagocítica de sus macrófagos (Qureshi M. & Ali R., 1996; Al Batshan H. *et al.,* 2001).
Estudios *in vitro* demostraron que una fracción polisacárida de alto peso molecular de *espirulina* incrementa los niveles de ARN mensajero de la IL-1β (interleukina 1-beta) y del factor de necrosis tumoral alfa (Pugh N. *et al*., 2001). Corroborando todo lo anterior, un ensayo clínico efectuado en humanos voluntarios determinó que el suministro oral de un extracto acuoso de *espirulina* produce aumento en la producción de interferón e incremento en la citotoxicidad de la células *natural killers* (Hirahashi T. *et al*., 2002)
Por su parte, extractos de *espirulina* administrados a ratas demostraron inhibir reacciones de tipo anafilácticas al contrarrestar la degranulación mastocitaria (Yang H. *et al*., 1997). A su vez, la administración de *espirulina* a ratas indujo la aparición de IgA, IgG_1 e IgE luego de promover cuadros alérgicos o infecciones microbianas en el animal (Hayashi O. *et al*., 1998). Finalmente, el suministro en la dieta diaria de ratas de 250-500-1000 mg/k de *Spirulina fusiformis* (una variedad muy emparentada), determinó luego de cinco días de tratamiento, efectos protectores frente al estrés oxidativo y la inducción de genotoxicidad de los agentes antitumorales *mitomicina* y *ciclofosfamida.* Esta actividad protectora estaría ligada a la presencia de constituyentes antioxidantes (Prenkumar K. *et al*., 2001).

Otros
Por su parte los *mucílagos* le brindan un efecto mucoso-protector, demulcente y laxante mecánico. El contenido en fibra alimentaria soluble (24%) la hace apta para mejorar el tránsito intestinal en pacientes con tendencia al estreñimiento (Rombi M. & Lecomte A., 1992). Respecto a los numerosos pigmentos que la integran, estudios preliminares realizados en Estados Unidos, Japón y México determinaron que la *espirulina* intensifica el color amarillo de la yema del huevo (por las *xantófilas)* y la carne de pescado, al agregarse a la dieta de gallinas o de carpas (Clement G., 1971).

Con referencia al pigmento *ficocianina,* el mismo ha presentado en animales efectos protectores contra el fallo renal inducido por compuestos tóxicos como el *mercurio* (Pardo Inchaustegui M., 1990). La presencia de *ferridoxina* y *biotina* facilita la eliminación de CO_2, impidiendo la formación de *ácido pirúvico* y *ácido láctico* originados en la descomposición de azúcares en ausencia de oxígeno. Esta situación es común de observar durante ejercicios físicos prolongados, evitando el suministro de *espirulina* la aparición de calambres y fatiga muscular (Hansen M., 1984). Por otra parte, los extractos alcohólicos elaborados con *espirulina* han demostrado reducir significativamente las lesiones producidas por radiación gamma ionizante. Dichos extractos lograron también un efecto radiopreventivo en ratas con carcinomas en médula ósea (Qisen P. *et al*., 1989).
Asimismo, el compuesto *ficocianina* evidenció efectos hepatoprotectores en ratas bajo inducción con *tetracloruro de carbono* (Vadiraja B. *et al.,* 1998) y efectos radioprotectores frente a exposición a dosis de 5 Gy de radiación X (Karpov L. *et al*., 2000). Los efectos radioprotectores también fueron observados con los polisacáridos de *espirulina* en sistema hematopoyético de ratones y perros previamente dañados con radiación Co-gamma (Zhang H. *et al*., 2001).



Estudios en hamsters con sarcomas experimentales en boca inducidos por aplicación local de DMBA (di-metil-benz[a]antraceno) obtuvieron regresión importante de las lesiones tras la administración de extractos de *espirulina* y *Dunaliella spp,* estando involucrados muy probablemente los *beta-carotenos* y *criptoficinas* (Schwartz J. & Shklar G., 1987). El polisacárido sulfatado *espirulano-cálcico* demostró *in vitro* reducir las metástasis de melanomas B16 y BL6 sobre pulmón (Mishima T. *et al*., 1998).
Estudios llevados a cabo en Japón revelaron que pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia y a los cuales se les administró *espirulina* presentaban menores efectos colaterales o adversos que el grupo control (Babu M. *et al*., 1995).
En ese sentido, los polisacáridos de *espirulina* demostraron reducir los daños sobre tejido hematopoyético de ratones y perros sometidos a inyecciones de *ciclofosfamida* (Zhang H. *et al*., 2001). Otras investigaciones revelaron el efecto benéfico de la *espirulina* con referencia al aumento en el número de bacterias beneficiosas en el intestino, incluyendo el *Lactobacillus acidofilus* y las *Bifidobacterias* (Deschamps S., 1996; Blinkova L. *et al*., 2001).
En otro orden de cosas, el extracto soluble en agua exhibió actividad hipoglucemiante en ratas e hipotensión arterial; mientras que la fracción insoluble disminuía los niveles elevados de azúcar en sangre durante las pruebas de sobrecarga a la glucosa. El *espirulano sódico* demostró efectos inhibitorios sobre la proliferación endotelial de células aórticas, incluso de manera superior a la demostrada por heparina, dermatan-sulfato, dextran-sulfato y otros anticoagulantes (Kaji T. *et al*., 2002).
Estudios preliminares realizados por el INH (Instituto Nacional de la Salud) y la Escuela Médica de Harvard de los Estados Unidos, determinaron que el e*spirulano cálcico* y fracciones polisacáridas del extracto acuoso de *espirulina* presentan un efecto anti-herpes simplex virus y anti-HIV *in vitro,* no estando muy bien definido hasta la fecha el mecanismo de acción (Hayashi K. *et al*., 1996; Ayehunie S. *et al*., 1998; Lee J. *et al*., 2001). Dicho *espirulano cálcico* demostró en cultivos de fibroblastos de pulmón humano promover la activación del plasminógeno tisular a la vez que produce *in vitro* un incremento en la actividad antitrombínica del cofactor II heparínico (Hayakawa Y. *et al*., 1997).

El contenido en ácidos fenólicos, tocoferoles y beta-carotenos del extracto metanólico de *espirulina* demostró poseer propiedades antioxidantes *in vitro* (Miranda M. *et al.,* 1998). Ensayos *in vitro* dan cuenta que el compuesto *ficocianina* resultó ser un inhibidor selectivo de la *ciclooxigenasa 2* (COX_2) y de la peroxidación lipídica mostrando por ello actividad antiinflamatoria y antirradicalar (Bhat V. & Madyastha K., 2000; Reddy C. *et al.,* 2000; Piñero Estrada J. *et al*., 2001). El extracto etanólico de *espirulina* demostró disminuir la respuesta vasoconstrictora agonista de *fenilefrina* y *carbacol* en anillos de aorta de ratas, lo cual sería útil en hipertensión arterial (Paredes Carbajal M. *et al*., 2001). Finalmente, fueron observados buenos eefctos detoxificantes de la espirulina más zinc en pacientes intoxicados crónicamente con mercurio (Missbahuddin M. et al., 2006).

Efectos Adversos y/o Tóxicos

Debido a la riqueza en ácidos nucleicos y su correspondiente tenor en purinas, hace inadecuado el consumo de *espirulina* durante largos períodos debido al peligro de generar gota e hiperuricemia (Arteche García A. *et al,* 1998). Se han reportado pocos efectos secundarios con el uso de la espirulina. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son dolor de cabeza, dolor muscular, enrojecimiento de la cara, sudoración y dificultad para concentrarse. Estos efectos se han observado en personas que toman 1 gramo de espirulina a diario, por vía oral. También se han reportado reacciones cutáneas (Medline Plus, 2009). El elevado contenido en cloruro sódico puede ser inconveniente en pacientes con hipertensión arterial. El tenor en azúcares de la *espirulina* hace dudoso su empleo en diabéticos (Emerich M. & Bertani E., 1998).
Ha de tenerse en cuenta que muchas veces junto a la *espirulina* pueden crecer con facilidad otras algas con potencial toxicidad, lo cual hace adecuado exigir siempre productos con rigurosos controles de calidad. Estudios de toxicidad aguda en ratas (800 mg/k en dosis oral simple), subcrónica y crónica (desde 3-18 meses) determinaron que aquellos animales que fueron alimentados exclusivamente con proteínas provenientes de la *espirulina* no registraron trastornos de crecimiento, embriotóxicos ni mutagénicos (Ciferri O., 1983; Chamorro G. *et al*., 1988; De Smet P., 1997).
Tampoco se observaron anomalías *post mortem* (Salazar M. *et al*., 1998) ni signos de dermatitis o irritabilidad cutánea durante la aplicación a ratas de parches con 2 g/k de *espirulina* durante 24 horas o bajo circunstancias de manipulación del alga por parte de humanos (Krishnakumari M. *et al*., 1981).

Contraindicaciones

Se ha reportado que ratones bajo dietas que contienen hasta 30% de espirulina, no muestran efectos dañinos ni en la madre, ni en las crías. Sin embargo, no hay estudios disponibles sobre su uso seguro durante el embarazo o la lactancia (Medline Plus, 2009).

Interacciones Medicamentosas

La *espirulina* puede afectar la utilización de vitamina E, de acuerdo a lo observado en ratas alimentadas con dosis bajas de esta alga (Mitchell G. *et al.,* 1990). De acuerdo a sus actividades biológicas, puede interactuar con drogas empleadas para trastornos del sistema inmunológico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiinflamatorios, hipoglucemiantes orales, hipocolesterolemiantes, afecciones neurológicas y virus, así como anticoagulantes y antihistamínicos.

El uso conjunto de la espirulina y suplementos de calcio podría incrementar los niveles de este mineral. Por último, debe usarse con precaución junto a antihistamínicos (Medline Plus, 2009).

Usos Medicinales

Muy empleada como suplemento dietario en regímenes adelgazantes, osteoporosis, dietas vegetarianas y anemia perniciosa. La dosis diaria recomendada para adultos se ha establecido entre 1.500 y 4.500 mg. Respecto a los tratamientos adelgazantes, se aconseja la toma de *espirulina* media hora antes de las comidas, a efectos de provocar un efecto sacietógeno. Los preparados comerciales contienen entre 500-750 mg por comprimido.

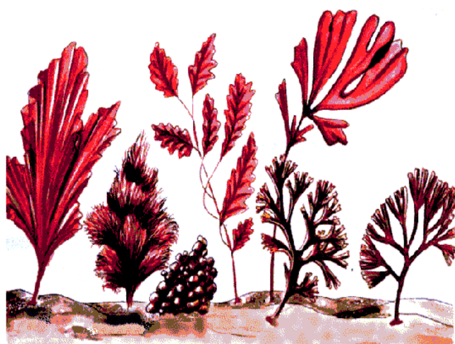


Usos Cosméticos

Diversas empresas han decidido utilizar estas microalgas como materia prima de la cual extraer los componentes que puedan poseer actividad cosmética, como por ejemplo las proteinas. Con ello se obtienen extractos hidratantes de la superficie cutánea con propiedades catalíticas de óxido-reducción y una actividad estimuladora de los fibroblastos lo cual las hace aptas para tratamientos nutritivos del cutis y antiarrugas.
Otras firmas han obtenido extractos a los cuales se los enriqueció con proteínas de pescado y ciertos mejillones. También se encuentran extractos hidrosolubles (en propilenglicol) y liposolubles (en aceite de girasol) obtenidos por maceración prolongada. El primero de ellos suele formar parte de formulaciones para mascarillas regeneradoras, así como shampúes y productos para la higiene. A efectos de valorar su eficacia se han estudiado las modificaciones que provoca en la superficie cutánea, mediante técnicas de análisis de imágenes tridimensionales, a partir de réplicas de relieve cutáneo.

Algas Rojas o Rosadas (Rodofíceas)

Existen alrededor de 3.500 especies. Se trata de organismos variables en su estructura (los hay filamentosos o unicelulares). Las filamentosas se asemejan a plantas vasculares, presentando raíz, cauloide o tallo y un filoide (hoja). Marinas en su gran mayoría, habitan las grandes profundidades donde llevan a cabo la fotosíntesis en precarias condiciones debido a la escasez de luz solar que pueden recibir.



La clorofila se halla enmascarada por carotenoides, xantófilas, ficoeritrina y ficocianina, lo que les brinda su peculiar tono rojizo. Cuando la luz solar atraviesa el agua, primero desaparecen los rayos rojos, luego los anaranjados, amarillos y verdes, quedando tan sólo los azules y violetas que son captados especialmente por la *ficoeritrina.* La reproducción se realiza a través de las simientes masculinas arrastradas por las corrientes marinas hacia los ejemplares femeninos.

De las especies *Gelidium corneum, Gelidium cartaligenium, Euchena spinosa, Gracillaria lichenoides y Gracillaria conferboides* se extrae el ***agar-agar,*** muy útil como medio de cultivo en bacteriología y como laxante en patología digestiva. Comercialmente se presenta en forma de polvo que al cocinarse se transforma en gel. Con ella se preparan gelatinas naturales. Suele emplearse en casos de estreñimiento y colon irritable. Desde el punto de vista nutricional se rescata únicamente su aporte en calcio (400 mg/100 g) y hierro (5 mg/100 g). Otras integrantes de este grupo muy utilizadas en la industria alimenticia, sobretodo oriental, son:

- *Porphyra tenera:* Conocida popularmente como ***Nori***, destaca su contenido en proteínas (35 gr/100 g), betacaroteno (11.000 U.I), fósforo, hierro y vitamina B3. Es un ingrediente adicional de los *sushis*. Se vende deshidratada y molida, lo cual permite su inclusión directa en ensaladas (Zurschmitten S, 2001).

- *Hiziquia spp.:* Esta alga es rica en calcio (1400 mg/100 g) y en menor medida en hierro (29 mg/100 g). También destaca su contenido en vitamina B3 y B12. Hay que tomar el recaudo de no consumirla a diario ya que suele contener trazas de arsénico (Zurschmitten S, 2001).

- *Gloiopeltis spp.:* Conocida como ***Funori***, tiene aplicaciones industriales.

- *Asparagopsis armata*: Rica en carragenanos y minerales (yodo, magnesio, silicio). Se emplea en cosméticos hidratantes, regeneradores y en productos calmantes (para pieles sensibles, cosmética infantil, filtros post-solares, espumas de afeitar y cremas depiladoras.

- *Chondrus crispus*: Más conocida como *musgo o liquen de Islandia*, esta alga roja contiene entre sus componentes activos un tipo de polisacárido polianiónico conocido como *ficocoloide*. Estos polisacáridos tienen la virtud de enlazar agua a las proteínas de la piel. Se utiliza en productos hidratantes y protectores

- *Palmaria palmata*: Otra alga roja, rica en minerales (calcio, sodio, magnesio, potasio, fósforo, cloro), mucílagos y aminoácidos (la mayoría de los esenciales).

El hábitat de las algas rojas corresponde a la costa oriental de Asia, costa occidental de Norteamérica y oriental de Sudamérica y, en menor medida, península Ibérica y norte de África. Los mayores proveedores son Japón, Corea del Sur, España y Marruecos.

Algas Pardas (Feofíceas)

El color pardo que las caracteriza se debe a su rico contenido en pigmentos, entre los que destaca la *fucoxantina.* Su hábitat es bastante amplio, abarcando desde regiones tropicales (*sargazos)* hasta zonas frías (*Macrocystis pirifera)*. La mayoría presenta *algina* elemento utilizado en farmacia, cosmética, industria papelera, elaboración de tejidos, helados, etc. También son ricas en *yodo* y *potasio*. La *algina* (ó *ácido algínico)* es el hidrato de carbono purificado extraído de estas algas a través de álcalis diluidos. Algunas algas pardas de importancia medicinal son:

- *Enteromorpha compressa:* Contiene polisacáridos sulfatados que son activantes de la circulación periférica, colaborando en la oxigenación celular y en despolimerización de las acumulaciones celulíticas.

- *Hymanthalia elongata*: Debido a su forma, esta alga es conocida como "espagueti de mar". Es rica en oligoelementos, aminoácidos y polisacáridos. De estos últimos destaca el *dulcitol*, empleado en la industria alimenticia como edulcorante.

- *Ascophyllum nodosum:* Alga con contenido rico en vitamina C, alginatos y manitol. Los productos que la contienen se recomiendan como hidratantes y antioxidantes. La presencia de cloroglucinol y bromofenol le confieren propiedades antibacterianas.

- *Undunaria pinnatifida:* Más conocida con el nombre de *wakame*, esta alga parda de origen japonés representa una importante fuente alimenticia para las poblaciones orientales. La llegada a la costa Atlántica de barcos provenientes del Pacífico con algas wakame adheridas a los cascos, ha hecho que se propage extensamente en nuestras costas, sobretodo en la zona de Puerto Madryn. Esta alga es rica en aminoácidos (ácido glutámico y ácido aspártico principalmente), vitaminas y oligoelementos. Se emplea en cosmética como crema revitalizante principalmente. Por vía oral se emplea como coadyuvante de tratamientos de obesidad.

- *Laminaria sp:* Conocidas comercialmente con el nombre de **kelp** (denominación ésta que también incluye otras algas pardas), caracterizan por crecer en bosques submarinos (bosques de algas) de aguas someras y claras, ricas en nutrientes y temperaturas por debajo de los 20 °C. Estos bosques ofrecen protección a algunas criaturas marinas, y alimentos para otros. Durante el siglo XIX, la palabra "kelp" se utilizaba para referir tanto a las algas como a las cenizas obtenidas de su combustión, ricas en carbonato de sodio.
  El kelp tiene una alta tasa de crecimiento y su descomposición es un excelente generador de gas metano. Se ha propuesto que grandes granjas marinas de kelp podrían servir como una fuente de energía renovable. A diferencia de otros biocombustibles como el etanol de maíz, la energía extraída del kelp evita problemas del tipo "comida vs combustible" y no requiere de irrigación.
  Estos habitantes de mares fríos tanto del Pacífico como del Norte de Europa, presentan la propiedad de que su pedúnculo una vez desecado, al mojarse se rehidrata, aumentando varias veces su tamaño. De esta manera se utiliza, por ejemplo, para la dilatación del cuello uterino durante el parto en algunos centros sanitarios de Oriente.
  Desde el punto de vista nutricional, el kelp proporciona en promedio 8% de proteínas, 39% de carbohidratos, 0,3% de grasas, 7,6% de fibra, 35% de cenizas y 10% de humedad. Los aminoácidos constituyentes son: *arginina, cistina, fenilalanina, isoleucina, histidina, leucina, lisina, metionina, serina, tirosina, treonina, triptofano y valina*.
  Entre las vitaminas destacan: *vitamina C* (200-400 mg/kg), *caroteno* (40,65 mg/kg) y *vitamina E* (70 mg/kg). En cuanto a minerales y oligoelementos, presenta buena concentración de *yodo, calcio, magnesio, potasio, azufre, fósforo, sodio, boro, germanio y zinc* (Lamberts, 1999).



kelp

Entre las indicaciones más comunes para el kelp cuentan sus beneficios para piel, uñas y cabellos (por el aporte mineral), tratamientos de obesidad y reguladore tiroideo (por su contenido en yodo y bajo tenor graso), buen complemento para el aparato osteoarticular (fuente de calcio, fósforo), para problemas digestivos (meteorismo) y es un buen complemento para regímenes vegetarianos (por el aporte proteico). La dosis diaria recomendada de kelp en adultos es de 300-900 mg, pudiéndose alcanzar hasta 4.500 mg dentro de los preceptos que rigen la medicina ortomolecular.

La *Laminaria japónica* (**"*kombu*"**) es muy utilizada en alimentación, sobretodo macrobiótica. Es rica en hidratos de carbono, calcio, fósforo, yodo y fibra. Se usa para dar sabor a caldos y guisos (especialmente dashi), adornos comestibles *(tororo kombu)* en el arroz y otros platos (ver foto), como ensalada y como ingrediente principal en aperitivos (tales como *tsukudani)*. El *kombu* puede utilizarse para ablandar los porotos o frijoles durante la cocción y para ayudar a convertir los azúcares no digeribles y por tanto reducir la flatulencia (Kazuko E, 2002).



- *Sargassum muticum:* Conocido como *sargazo japonés*, es oriundo de Japón y actualmente es cultivado en Estados Unidos e Inglaterra. Suele ser alga invasora, siendo fuente de alginatos.

- *Otras:* En el área patagónica abunda un alga parda conocida como *cochayuyo* (*Durvillea utilis*) importante en la industria alimenticia, siendo utilizado a tales fines el "ulte" o disco carnoso inferior. También representa un importante recurso económico, en esta área, la ya mencionada *Macrocystis pirifera,* a la cual también se le conoce como *kelp*. Otro *kelp* de importancia es el conocido como cabeza de toro *Nereocystis luetkeana*, una especie del noroeste de América, que fue utilizado por los pueblos indígenas costeros para hacer redes de pesca.

Fucus

El *fucus (Fucus vesiculosus)* es el alga parda más importante desde el punto de vista medicinal. Crece extensamente, de manera silvestre, en aguas poco profundas de las costas rocosas atlánticas nororientales, principalmente en el Canal de la Mancha, Mar Báltico, Mar del Norte, Bretaña, así como en las costas de la Península Ibérica (desde el país Vasco hasta Andalucía) y también en las costas del este de los Estados Unidos. En algunas zonas del Océano Atlántico cubren grandes superficies, siendo conocidas esas áreas como *mar de los sargazos.*

Medicinalmente se emplean las ramas laterales del talo o la planta entera desecada. Se recogen en verano y otoño, época de mayor riqueza de nutrientes. Las algas varadas no son aptas para uso medicinal debido a su escaso contenido en *yodo.* La droga a utilizar debe contener no menos del 0,05% de yodo total y no menos del 0,02% de yodo combinado con proteínas. Los principales países productores son Francia, Irlanda y Estados Unidos. El *fucus* constituye una de las algas más empleadas en la historia como especie alimenticia y medicinal, y en menor medida como abono barato. En Grecia, Plinio le asignó el nombre de *Quercus marina* y lo recomendaba para los dolores articulares.

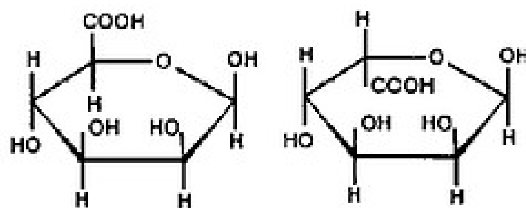


Durante el siglo XVIII tuvo gran predicamento en el abordaje de cuadros asmáticos. El *yodo* fue descubierto por Curfoisen 1811, a partir de la destilación del *fucus*, y durante los 50 años siguientes se erigió en la principal fuente comercial. La denominación *vesiculosus* hace referencia a las características vesículas aéreas provenientes del talo de esta alga.

Composición Química

- Oligoelementos y sales minerales: El *fucus* caracteriza por su alto contenido en yodo (0,3-0,8 ‰), del cual el 70% se presenta bajo la forma de *yodo* orgánico fijado a aminoácidos y proteínas, mientras que el 30% restante se presenta como *yodo* inorgánico. También contiene abundante *cloruro de sodio* y *potasio,* y en menor medida *cloro, bromo, magnesio, calcio, hierro, sílice, arsénico* y *cadmio.* Estos dos últimos se observan como contaminantes más que como constituyentes.

- Mucílagos: Principalmente *ácido algínico* el cual constituye casi el 40% del peso total, y se presenta bajo la forma de sales cálcicas, magnésicas o sódicas. Este polímero lineal está conformado por residuos de *ácido D-manurónico* y de su isómero, el *ácido L-gulurónico*, de tal manera que el grupo carboxilo de cada unidad se halla libre, mientras que el grupo aldehido está bloqueado por una unidad glicosilada. El mayor contenido de *ácido algínico* se encuentra entre los meses de verano y otoño.



Ácido D-manurónico **Ácido L-gulurónico**

- Glucosanos solubles: laminarina y fucoidina (fucoidán). La primera se encuentra bajo dos formas: soluble e insoluble, estando ambas conformadas por unidades de D-glucosa unidas en 1-3. La *fucoidina* es un glúcido de reserva muy viscoso y soluble en agua, conformado por unidades de *l-fucosa* con unión α-1-2 y ésteres sulfúricos en C4.

- Otros: *fenoles (floroglucinol* y derivados), *ácido acrílico, carotenoide (fucoxantina), lípidos (β-sitosterol, fucosterol, glucosil-diaglicéridos, Δ^5-avenasterol),* derivados bromados del *alcohol bencílico, manitol, aceite volátil, vitamina C, polifenoles,* etc.

Acciones en Metabolismo

Los *glucosanos solubles* han demostrado retardar la absorción de hidratos de carbono a nivel enteral a la vez que presentan una acción hipocolesterolemiante, sinergizada por la acción bloqueadora del *β-sitosterol* sobre la absorción de lípidos (Medcalf D. & Larsen B., 1977). A nivel de la glándula tiroides, la variabilidad del contenido en yodo en el *fucus* y los diferentes grados de absorción del yodo unido respecto al libre, hacen discutible su aplicación como

estimulante del metabolismo basal y coadyuvanmte de los regímenes de adelgazamiento (Wichtl M., 1998). Únicamente asegurando una absorción pasiva en tracto gastrointestinal en forma de yoduro podrían esperarse efectos estimulantes sobre el metabolismo basal.
También es discutible el efecto benéfico del *yodo* sobre grasa localizada, tan publicitado en tratamientos de celulitis, a través del empleo de geles, cremas o mesoterapia. Deberá recordarse que la cantidad ingerida de *yodo* no debe sobrepasar las recomendaciones dietéticas diarias *(Recommended Dietary Allowances)* establecidas en 150 microgramos diarios. Bajo esta perspectiva, existen grandes regiones donde el suministro diario de yodo suele estar por debajo de las dosis recomendadas, por lo que el consumo de suplementos de *fucus* puede equilibrar la situación (Vidal Ortega C., 1995; Moro C. and Basile G., 2000).

Sistema Digestivo

El *ácido algínico* proporciona un efecto laxante mecánico suave (no se absorbe a nivel intestinal) y una acción emulsionante y espesante que contribuye a dar volumen a los alimentos ingeridos al llegar a estómago, en especial tras una abundante ingesta de agua, generando así una pasajera sensación de plenitud. Esta sustancia tiene una capacidad de absorción cercana a 100 veces su peso (Whistler R., 1973; Nieto A., 1989; Batllori L., 1994).
Vale señalar que extractos de *fucus* han exhibido, *in vitro,* una fuerte actividad inhibitoria de enzimas digestivas *(α-amilasa, tripsina* y *lipasa)* aisladas de páncreas porcino. Dicha actividad se debería a la presencia de moléculas polifenólicas de alto peso molecular (Barwell C. *et al.,* 1983). El poder demulcente y adherente de las soluciones coloidales de los alginatos brinda un escudo protector de la mucosa gástrica, siendo muy empleado en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, hernia de hiato, gastritis, etc (Rombi M. & Lecomte A., 1992).

Actividad Antimicrobiana

A nivel infectológico compuestos mucopolisacáridos de tipo lectina provenientes del *Fucus vesiculosus* han demostrado efectos tóxicos sobre *Escherichia coli* y *Neisseria meningitidis*, como así también efectos aglutinantes sobre el crecimiento de levaduras en cultivos de *Candida guilliermondii* (Criado M. & Ferreiros C., 1984). Del *fucus* se ha aislado también una bacteria productora de una sustancia con actividad antibiótica en cultivos de *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aerugiosa* y *Escherichia coli* (Mearns Spragg A. *et al*., 1998).

Otras actividades

Las *sales potásicas* y el manitol contribuyen a generar un efecto diurético. La abundancia de minerales contenidos en el *fucus* brinda una beneficiosa acción remineralizante útil en casos de osteoporosis. A nivel sanguíneo el *alginato de calcio* es empleado como hemostático local de acción rápida. En cambio, la *laminarina* ha sido señalada como agente anticoagulante (Burkholder P., 1963). Por su parte, las moléculas de *fucoidán* de bajo peso molecular han demostrado ejercer un potente efecto anticoagulante y fibrinolítico con mínimos efectos sobre la activación de plaquetas (Nishino T. *et al.,* 1994; Durig J. *et al.*, 1997). En estudios *in vivo* sobre conejos el *sulfato de laminarina* presentó actividad hipolipemiante y antiateromatosa las cuales también fueron observadas en cultivos *in vitro* de células aórticas de pollos (Murata K., 1969; Vázquez Freire M. *et al*., 1996).
La *laminarina* ha sido reportada como agente antitumoral en algunos modelos experimentales (Wood C., 1974). Uno de los principios activos más importantes y del que mayores investigaciones se han realizado en el fucus es el *fucoidán.*

Se trata de un éster sulfato de polisacárido presente en las paredes celulares de esta alga que de acuerdo con estudios preliminares *in vitro*, ha demostrado ejercer efectos inmunoestimulantes (estimulación linfocitaria), inhibitorios en sarcoma-180 y células tumorales de mama, inhibitorios sobre la transcriptasa inversa del HIV, inhibitorios de la adhesión de los leucocitos sobre endotelio vascular e inhibitorios de la unión entre la zona pelúcida de unión del espermatozoide y óvulo (Chida K., 1987; Patankar M. *et al*., 1993; Beress A. *et al*., 1993). Finalmente, fracciones polisacarídicas sulfatadas del *fucus* demostraron *in vitro* propiedades antioxidantes (Rupérez P. *et al*., 2002).

Efectos Adversos y/o Tóxicos

El *yodo* puede provocar fenómenos de hipersensibilidad, conocidos como *yodismo,* representados por irritación de las mucosas, coriza, conjuntivitis, erupciones acneicas en piel, inflamación de las glándulas parótidas, hipertermia y diarreas. En cuadros severos pueden aparecer estados de irritabilidad nerviosa y cuadros depresivos. En todos los casos, los síntomas desaparecen en 1-2 días al cesar la medicación (Peris J. *et al*., 1995).
El *yodo libre* es tóxico para el correcto funcionamineto metabólico del individuo, por tal motivo se emplean en suplementación nutricional formas inorgánicas a base de *yoduro* o *yodatos,* o formas orgánicas obtenidas de fuentes naturales como el kelp marino, fucus u otras algas. En individuos vegetarianos se tendrá en cuenta que la ingesta de grandes cantidades de *repollo* o *col* crudo o fermentado puede interferir con la correcta absorción del *yodo* (Colastra J., 1995).
En virtud de que pueden haber ejemplares de *fucus* contaminados con metales pesados en los talos (por ejemplo *arsénico, polonio, plutonio* o *cadmio),* se recomienda la toma de productos galénicos correctamente estandarizados y con los controles de calidad respectivos. La contaminación con radionucleidos de aguas del Atlántico norte y del Ártico continúan siendo motivo de preocupación por las diferentes autoridades en función del aprovechamiento de los recursos marinos (Blunden G. & Jones R., 1972; Hodge V. *et al.,* 1974; Kershaw P. *et al*., 1999). Incluso se sospecha (por esos motivos) de la relación entre el *fucus* y la aparición de algunos casos de nefropatías importantes en consumidores de estas algas (Conz P. *et al.,* 1998).

Contraindicaciones

Hipertiroidismo (existe riesgo de agravamiento cuando el consumo como alimento es mayor a 150 μg diarios de yodo) y acné. En este último caso se ha establecido una definida relación entre las sales halogenadas de productos conteniendo *fucus* y las erupciones acneiformes.
Cabe consignar que los procesos de deseacdo al cual son expuestos los productos comercializados como extractos secos, hacen perder gran parte del yodo. El alto contenido en *cloruro de sodio* de algunos ejemplares no los hace recomendables en pacientes con hipertensión arterial. No se recomienda administrar *fucus* en niños, embarazo y lactancia por su posible interferencia con el desarrollo tiroideo y el pasaje de yodo a leche materna, salvo expresa decisión facultativa (Bowen I. & Cubbin I., 1997; McGuffin M. *et al.,* 1997).



Interacciones Medicamentosas

El *fucus* puede interferir con los tratamientos hormonales para normalizar la glándula tiroides (McGuffin M. *et al.,* 1997). Asimismo, se ha comprobado que el fucoidán reduce la absorción normal de *hierro* a nivel intestinal.

El uso prolongado del *ácido algínico* puede también interferir con la absorción de *sodio* y *potasio,* ocasionando cuadros de diarrea (Newall C. *et al.,* 1996). El fármaco uricosúrico *benzodiarona* y el antiarrítmico *amiodarona* contienen 37.2% y 46% de su peso en *yodo*, respectivamente, pudiendo interactuar con el *fucus*. En el caso de la *amiodarona* una dosis de 300 mg ha demostrado incrementar en 9 mg el *yodo* libre diario. No obstanmte el bajo contenido en *yodo* de los productos comerciales basados en *fucus* disminuyen este riesgo (Bowen I & Cubbin I., 1997). Algunos componentes del *fucus* pueden alterar el sistema de coagulación sanguínea, lo cual se tendrá en cuenta en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante (Burkholder P., 1963; During J. *et al*., 1997).

Adulterantes

Comercialmente se encuentran adulteraciones con *Ascophyllum nodosum*, aunque la 8ª edición de la Farmacopea Alemana también considera a esta última como fuente de droga vegetal. La 9ª edición de la Farmacopea Oficial Italiana considera adulterante a *Fucus serratus* en tanto no lo es para a Farmacopea Francesa (Wichtl M., 1998).

Usos Etnomedicinales

Popularmente emplean la infusión del talo al 5% en casos de obesidad, diabetes e hipotiroidismo. Sin embargo, la dificultad en la valorización del contenido en *yodo* así como la presunción de contener metales pesados, hace que el *fucus* deba ser expendido bajo formas galénicas estandarizadas. Se recomiendan cápsulas o comprimidos entéricos asociados a correctores organolépticos que enmascaren su olor hircino.

Formas Galénicas

El fucus se encuentra en la mayoría de los países como suplemento dietario.



- <u>*Extracto seco*</u>: En relación 5:1, se administran 200-500 mg en forma de comprimido o cápsula, dos a tres veces al día, antes de las comidas y con abundante líquido. Suele asociarse a otras algas como ser el caso de la *espirulina, goma guar,* etc.

- <u>*Extracto fluido*</u>: Relación 1:1 en alcohol al 25%, se administran 5-8 g diarios, repartidos en 3-4 tomas.

- <u>*Infusión*</u>: Del talo al 5%. Como se ha dicho, no es recomendable este uso debido a la posibilidad de contaminantes. Además es bastante desagradable al gusto.

- <u>*Decocción*</u>: Con la planta fresca (10-20 g de droga por litro). Su uso no es habitual ni aconsejable. En cambio puede ser empleada externamente en casos de dolores reumáticos, escrofulodermias y cicatrizante de heridas.

- <u>*Uso Externo*</u>: Se prepara un aceite en base a la maceración de 500 g de *fucus* en 500 ml de aceite de girasol durante toda una noche. A continuación se calienta a baño maría durante dos horas y finalmente se cuela. El aceite así obtenido se aplica externamente como friegas contra dolores reumáticos.

Otros Usos

El alginato de sodio es un coloide muy estable con el cual se prepara una solución de 1-3 partes por 100, siendo utilizado como espesante y estabilizante de suspensiones en las industrias farmacéutica (excipiente de pomadas y emulsiones o como aglutinante de comprimidos), alimentaria (helados, leche chocolatada, salsas, confituras, dulces), textil, así como en la elaboración de ceras y lubricantes.

Algas Doradas (Crisofíceas)

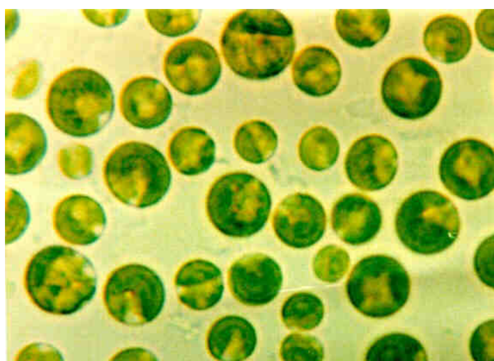
Conformadas por cerca de 15.000 especies. Dentro de las más importantes encontramos las *diatomeas* (vegetales microscópicos en su mayoría unicelulares que habitan aguas dulces o saladas), representando un importante eslabón en la cadena alimentaria marina, debido a su contenido en *fitoplancton*. La presencia de *fucoxantina* hace que algunos las clasifiquen como *algas pard- doradas.*

Algas Verdes (Clorofíceas)

Al igual que las doradas, estas algas son importantes en la cadena alimenticia marina. Comprenden a unas 6.000 especies, en su mayoría de agua dulce. La mayoría de los botánicos consideran que las plantas superiores proceden de una forma semejante a las algas verdes, ya que estas presentan muchas similitudes con aquellas. Habitan en el plancton, bentos y estanques. Entre las más conocidas tenemos la *Ulva lactuca (lechuga de mar)* utilizada como saborizante en alimentación, semejando una hoja rizada de cefolán verde. Es muy rica en magnesio y fósforo, y presenta propiedades antiinflamatorias. Pero desde el punto de vista medicinal, la alga verde más importante sin lugar a dudas es la Clorella.

Clorella
Su nombre científico es *Chlrorella pyrenoidosa* Zeitler & Lund. Se trata de un alga verde microscópica y unicelular que caracteriza por ser una de las especies más antiguas del planeta, calculándose una antigüedad cercana a los 2,5 millones de años (período Pre-Cámbrico). Presenta un cuerpo simétrico, encorvado y espinoso o dentado. La célula posee una pared de celulosa y un núcleo bien definido con membrana nuclear. Contiene como pigmentos la *clorofila a* y *b*, *caroteno* y *xantófila*, los cuales se encuentran en el interior de los cloroplastos. El alimento se almacena bajo la forma de almidón.
Se calcula que existen unas 6.000 especies de algas verdes que habitan aguas tanto de mar dulce como salada. La *clorella* habita las aguas frías del este asiático (en especial en territorio de Japón y sur de China). Esta alga se puede encontrar espontáneamente en tanques y lagos, poseyendo una gran habilidad para realizar la fotosíntesis. Medicinalmente se emplea el alga entera con sus paredes celulares parcial o totalmente abiertas, a efectos de permitir una mejor digestión del producto.
Durante mucho tiempo y hasta la actualidad, la *clorella* constituyó un importante recurso alimenticio para las regiones del este asiático. El nombre *Chlorella* hace referencia al alto contenido en *clorofila* que posee, siendo la especie con mayor contenido en toda la tierra.

Su introducción en Norteamérica se debió en parte al Dr. Bernard Jensen, experto en nutrición natural, quien recomendó la ingesta de esta alga, a partir de una serie de investigaciones realizadas en Japón durante la década del 40' por el Dr. Hideo Nakayama.



Chlorella pyrenoidosa



Cultivo de Clorella en

Posteriormente, el Dr. David Steenblock, presidente del "Anti-Aging Research Institute" de la localidad de El Toro, California, comenzó formalmente a realizar los estudios científicos correspondientes que permitieron un conocimiento más acabado acerca de las bondades de esta alga. Estudios realizados en las Universidades de Kanazawa (Japón) y Taipei (Formosa) determinaron su potencial inmunomodulador frente a procesos tumorales malignos, cuyos resultados fueron oficialmente presentados en el Congreso Internacional de Reims (Francia) en el año 1985. Paralelamente se realizaron ensayos con pacientes con tumores cerebrales en Estados Unidos, observándose buenos resultados, lo cual motivó un remarcado interés en la *clorella* a nivel mundial.

Composición Química

- Nutrientes: Cada 100 g de alga contiene: *carbohidratos* (18,5%), *proteínas* (60 %), *fibra dietaria* (2,8%), *clorofila A* (1,5 g), *clorofila B* (613 mg), *β-caroteno* (55.500 U.I. ó 180,8 mg), *vitamina C* (15,6 mg), *tiamina* (1,5 mg), *riboflavina* (4,8 mg), *piridoxina* (1,7 mg), *niacina* (23,8 mg), *ácido pantoténico* (1,3 mg), *ácido fólico* (26,9 mg), *vitamina B12* (125,9 mcg), *biotina* (191,6 mg), *vitamina K, inositol* (165 mg), *ácido para-aminobenzoico* (0,6 mg), *fósforo* (989 mg), *magnesio* (315 mg), *hierro* (167 mg), *calcio* (203 mg), *cobre* (0,08 mg), *zinc* (71 mg) y trazas de *cobalto, azufre, potasio* y *manganeso.*

  De la fracción proteica se han aislado los aminoácidos *isoleucina* 2,34 g; *leucina* 4,89 g; *lisina* 3,05 g; *fenilalanina* 3,03 g; *tirosina* 1,93 g; *metionina* 1,38 g; *cisteína* 0,61 g; *treonina* 2,76 g; *triptofano* 1,20 g; *valina* 3,60 g; *arginina* 3,48 g; *histidina* 0,98 g; *alanina* 4,58 g; *ácido aspártico* 5,26 g; *ácido glutámico* 5,83 g; *glicina* 3,31 g; *prolina* 2,47 g y *serina* 2,20 g. (Mitsuda H., 1962; Jensen B., 1986).

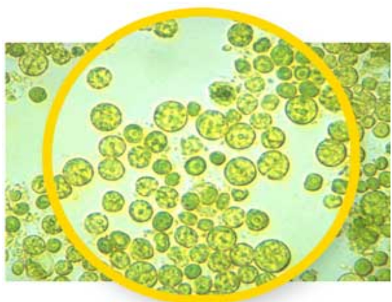
- Otros: *ácidos nucleicos, enzimas, polisacáridos (clorelano), CGF (Chrolella Growth Factor = Factor de Crecimiento de la Clorella), luteína*.

Aporte Nutricional

La *clorella* es un alga muy reputada desde el punto de vista alimenticio, siendo su contenido en aminoácidos esenciales una fuente comparativamente equitativa en lo proteínico respecto a la carne animal, salvo su menor concentración en *metionina* (Steenblock D., 1987). Investigadores de las Universidades de Bonn y Colonia (Alemania) determinaron que la calidad de las proteínas de la *clorella* eran superiores a las de la leche y el huevo, como así también frente a otras especies vegetales, como la *espinaca* y la *alfalfa* (Fink H., 1989).

Actividad Inmunoestimulante - Oncología Experimental

Los primeros trabajos experimentales realizados sobre modelos de sarcoma en ratones evidenciaron un papel inmunomodulador de la *clorella* en la síntesis de anticuerpos, lo cual fue comprobado por medio de inmunización del animal con complejos carrier-haptenos (Vermeil C. & Morin O., 1976; Neveu P. *et al*., 1978). Del alga *Chlorella vulgaris* (variedad muy emparantada) se ha aislado una glucoproteína con actividad antitumoral *in vivo* sobre sarcomas trasplantados en ratas (Noda K. *et al*., 1996; Hasegawa T. *et al*., 2002).
Por su parte, los extractos acuosos calentados de *clorella* han demostrado estimular la producción de *interferón* en animales, actividad que sería responsabilidad de la fracción polisacárida. Al respecto, altos niveles de *interferón* fueron observados a las dos horas de la inyección de dichos extractos (Stemblock D., 1984; Yamaguchi N. *et al*., 1985).



Existen varios estudios realizados en ratas con diferentes tumores experimentales, que señalan al *clorelano* como responsable de la acción estimulante sobre el sistema retículo-endotelial y sobre la actividad de los macrófagos (Kojima M. *et al*., 1973; Nakamura M. *et al*., 1978; Morin O. *et al*., 1980; Umezaawa I. *et al*., 1982; Konishi F. *et al.*, 1985; Willard T., 1991).
Un informe publicado a comienzos de la década del '90 da cuenta que la administración de *clorella* en la dieta de pacientes afectados de diferentes tipos de tumores cerebrales inoperables, puede ser muy beneficiosa.
En efecto, un estudio realizado en el Medical College of Virginia Hospital (USA), sobre 20 pacientes con cánceres en cerebro y médula espinal inoperables, evidenciaron mayores tasas de sobrevida en aquellos pacientes que consumían *clorella* respecto a las estadísticas normales para estos casos. Incluso, dos de esos pacientes con glioma maligno, al cabo de dos años de haber recibido el tratamiento, no evidenciaron ninguna señal de presencia o reactivación de sus procesos (Merchant R., 1991).
La administración oral e intraperitoneal de extractos de *Chlorella pyrenoidosa* demostró mayores tasas de sobrevida en ratones con tumor ascítico de Ehrlich trasplantado en cavidad peritoneal como en células leucémicas inoculadas en forma subcutánea. La no observación de efectos citotóxicos directos hace presuponer en una actividad antitumoral mediada por el sistema inmune (Miyazawa Y. *et al*., 1988). En forma de extracto acuoso, la clorella demostró incrementar *in vitro* la producción de citoquinas en sangre periférica (Ewart H. et a, 2007).

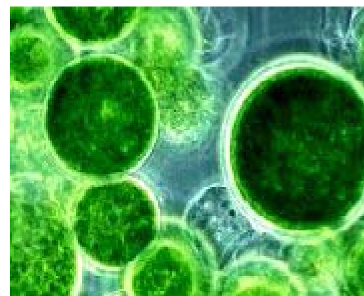
Actividad Antimicrobiana

En el campo infectológico, la *clorella* ha exhibido propiedades antivirales, en especial sobre virus con revestimiento lipídico como el de Epstein-Barr y el citomegalovirus.

En dicha actividad intervendría el llamado *CGF (Chlorella Growth Factor)* que produce una estimulación de los linfocitos B y T, de mayor poder que la exhibida por la *clorofila.* El *CGF* ha sido identificado como un nucleopéptido rico en dos ácidos nucleicos: ARN (10%) y ADN (3%), responsables del factor de crecimiento del alga (Shirota M. *et al*., 1967). A nivel bacteriano se ha observado una actividad inhibitoria *in vitro* de la fracción glucoproteica hidrosoluble de *Chlorella vulgaris* contra *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes* (Noda K. *et al*., 1996).

Actividad Antihipertensiva

La ingesta de *clorella* ha demostrado beneficiar a los pacientes con problemas de hipertensión arterial, ya que se observaron descensos significativos en aquellas personas que siguieron un régimen dietético rico en estas algas, a lo largo de 3-12 meses (Yoshiro T., 1971; Shimizu M. *et al*., 1985; Merchant R. & Andre C., 2001).



Ya en la década del 30' se habían mencionado los beneficios de la *clorofila* en pacientes con hipertensión arterial asociada a arterioscelerosis (Burgi E., 1932). En ratas con hipertensión experimental se observaron descensos promedio de 63 mmHg una hora después de una inyección intravenosa de extractos de *clorella,* y de 32 mmHg en ratas normotensas (Okamoto K. *et al*., 1978). Otros estudios presentaron idénticos resultados, observándose en los grupos tratados con *clorella* descensos importantes en los niveles de *renina* (Murakami T. *et al*., 1983).

Actividad Detoxificante

En pruebas experimentales los animales que recibieron *clorella* tras una intoxicación provocada con *cadmio*, demostraron una mayor rapidez de eliminación del tóxico (Nagano T. *et al*., 1978). También ha demostrado su utilidad en intoxicaciones con metales pesados como el *uranio, cobre* o *mercurio;* como así también frente a pesticidas, insecticidas u otros tóxicos como el *policloridebifenilo* (Steenblock D., 1984). Las altas concentraciones de *clorofila* presentes en la *clorella* han demostrado ser beneficiosas en el abordaje de la toxemia presente en casos de pancreatitis, debido a la inactivación parcial que produce sobre enzimas proteolíticas liberadas en dichos procesos (Willard T., 1991).

Actividad Hipocolesterolemiante

La actividad hipocolesterolemiante de la *clorella* fue reportada por primera vez a fines de la década del 60'. En dicho estudio los conejos que recibieron una mezcla de *papaína, pantotenato de calcio* y *polisacáridos de clorella* evidenciaron un descenso significativo en los niveles de colesterol total respecto al grupo control (Ebana K., 1969). En otros estudios similares realizados años más tarde, se pudo demostrar que aquellas ratas alimentadas con una dieta hipergrasa junto a extractos de *clorella* presentan un menor incremento en los niveles de lípidos circulantes respecto a los grupos de ratas alimentadas únicamente con régimen hipergraso (Okuda M. *et al*., 1975; Sakuno T., 1978; Wang C *et al*., 1981).
Un informe dio cuenta que la fracción indigerible de la variedad *Chlorella regularis* ejerce un efecto hipocolesterolemiante en ratas alimentadas con una dieta grasa (5 g/k). El estudio demostró además un incremento en la excreción fecal de esteroides neutros junto a un descenso en la concentración fecal de ácidos biliares (Shibata S. *et al*., 2001).

Otras actividades

En humanos voluntarios que consumieron esta alga como único aporte proteico a lo largo de 20 días, se pudo observar en algunos de ellos mejorías tróficas en piel y faneras, además de disminuir los episodios de cefaleas y trastornos vaginales (Dam R., 1965). Por otra parte, un mayor crecimiento de tejido de granulación se ha observado en heridas y úlceras diabéticas tratadas con apósitos elaborados con extracto de *clorella* (Hasuda S. & Mito Y., 1966). Si bien falta determinar su seguridad durante el embarazo y la lactancia, el consumo de *clorella* en mujeres encintas que padecían anemia provocó elevaciones en la ferremia y hematocrito (Sonoda M., 1972).



Esta alga, a su vez, ha demostrado su utilidad en el área odontológica, ya que protege del sangrado de las encías al provocar, en uso tópico, estrechamiento del espacio interdentario y favorecer el crecimiento de nuevo tejido (Steenblock D., 1984). Finalmente, en un estudio doble ciego controlado con placebo, sobre 55 pacientes afectos de fibromialgia y 9 con colitis ulcerosa, la administración diaria durante 3 meses de tabletas conteniendo 10 g de *clorella* combinado con 100 ml de extracto líquido de *clorella,* demostró mejorar significativamente la sintomatología clásica de dichas patologías (Merchant R. & Andre C., 2001).

Efectos Adversos y/o Tóxicos

La *clorella* por lo general es muy bien tolerada en humanos durante su ingesta alimenticia. De igual modo también puede decirse en la ingesta como suplemento dietario. Experiencias realizadas con voluntarios sanos alimentados únicamente con fuente proteica proveniente de esta alga durante 20 días, no evidenciaron efectos adversos o tóxicos (Dam R., 1965). El consumo de altas dosis de *clorella* tanto en humanos como en animales no ha demostrado toxicidad (Hunter B. & Batham P., 1972). Muy ocasionalmente se han observado náuseas, febrículas, alergias o rashes cutáneos, gases, diarrea y pequeños cólicos intestinales (Steenblock D., 1987).
Se han mencionado algunos casos de fotosensibilidad en personas que consumían habitualmente *clorella* y pasaban varias horas en exposición solar. En estos casos se ha señalado al *feoforfide* como la sustancia causal de fotosensibilización dérmica. Dicha sustancia se encuentra en los productos comerciales de *clorella* para facilitar la digestión de la clorofila en el organismo. Las autoridades del gobierno de Japón han autorizado el empleo de *feoforfide* hasta un máximo de 160 mg por cada 100 g de producto (Mitsuda H., 1962).
Si bien la *clorella* es rica en provitamina A, se requerirían 300 tabletas equivalentes a 60 g diarios para obtener las 48.000 U.I. necesarias para provocar cuadros relacionados con hipervitaminosis. Estudios de toxicidad aguda en ratas determinaron que la DL_{50} por vía oral sería de 16 g/k, lo que equivaldría a una toma única de 1 k de *clorella* para un humano de 70 k de peso (Steenblock D., 1984). Sólo se ha advertido casos de toxicidad aguda acerca de 12 herbicidas aplicados a la *clorella* (Ma J. & Liang W., 2001).

Contraindicaciones

No se han documentado hasta la fecha.

Status Legal

La *clorella* es consumida habitualmente por más de 3 millones de personas en el mundo, siendo autorizada su venta para consumo humano en Japón (desde 1963), Canadá (1978), y Hawaii y Taiwan (1970). Es el suplemento alimenticio más popular del Japón, en donde se consumen alrededor de 500 toneladas métricas al año. En Argentina está considerada el alga entera *Chlorella vulgaris* como Suplemento Dietario (ANMAT, 2001).

Usos Etnomedicinales

Entre los usos populares más frecuentes de la *clorella* se mencionan sus cualidades para prevenir la resaca o "hangover" de los alcohólicos, tratar intoxicaciones intestinales, constipación, úlceras, problemas dermatológicos, artritis, alergias, colesterol elevado, hipertensión arterial y enfermedades virales.

Formas Galénicas

- *Uso Alimentario:* Como medida terapéutica, el "Japan Chlorella Research Center of Kyoto" (Japón) recomienda el consumo de 1-10 g de *clorella* diarios.

- Polvo: En los mercados de Asia, Europa y Estados Unidos, se expende el polvo del alga en forma de tabletas o cápsulas (300 mg/unidad), recomendando los fabricantes el consumo de 1-5 unidades diarias, preferentemente con las principales comidas. En trastornos de detoxificación o inmunomodulación los prospectos indican hasta10 g diarios, repartidas en varias tomas.



Referencias

- Al Batshan H.; Al Mufarrej S.; Al Homaidan A. and Qureshi M.: Enhancement of chicken macrophage phagocytic function on and nitrite production by dietary *Spirulina platensis. Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 23 (2): 281-9 (2001).
- Alonso J.: *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Ed. Corpus , Rosario, Argentina. 1ª. reimpr. (2007)
- ANMAT: Disposición 1637. Suplementos Dietarios. Anexo 1. Boletin Oficial nº 29.621. Abril 3 (2001).
- Arenas P.: *Presencia de algas (Phaeophyta) en muestras comerciales utilizadas contra la obesidad.* 8 º Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
  arsenic poisoning: a randomized placebo-controlled study. Clin Toxicol (Phila) 44(2):135-41 (2006).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. *et al*.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* 3ª Edición. (1998).
- Ayehunie S.; Belay A.; Baba T. and Ruprecht R.: Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol*. 18 (1): 7-12 (1998).
- Babu M. *et al*.: Evaluation of chemoprevention of oral cancer with spirulina. *Nutrition and Cancer*. 24 (2): 197-202. (1995).
- Barwell C. *et al*.: *Inhibitors of mammalian digestive enzymes in some species of marine brown algae. British Phycol. J.* 18: 200 (1983).
- Bath V. and Madyastha K.: C-phycocyanin: a potent peroxyl radical scavenger in vivo and in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 275 (1): 20-5 (2000).
- Batllori L.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Fucus. *Farmacia Profesional*. Pp. 93-4. Junio. (1994).

- Becker E. et al.: Clinical and biochemical evaluations of the alga spirulina with regard to its application in the treatment of obesity. *Nutr. Report. Int*. 33 (4): 565-73 (1986).
- Belay A.; Ota Y.; Miyakawa K. and Shimamatsu H.: Current knowledge on potential health benefits of Spirulina. *J. Applied Phycology*. Pp. 235-241. (1993).
- Betancort Rodríguez J.; García reina G. and Santana Rodríguez J.: Determination of free aminoacids in microalgae by high-perfomamance liquid chromatography using pre-column fluorescence derivatization. Biomed. *Chromatogr.* 11 (6): 335-6 (1997).
- Blinkova L.; Gorobets O. and Baturo A.: Biological activity of Spirulina. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol*. 2: 114-8 (2001).
- Blunden G. & Jones R.: Toxic effects of *Ascophyllum nodosum* as a rabbit food additive. In*: Food and Drugs from the Sea Proceedings.* Washington: Marine Technology Society. Pp. 267-93 (1972).
- Bowen I. and Cubbin I.: *Fucus vesiculosus* and allied brown algae. *Adv. Eff. Herbal Drugs.* Vol. 3. Pp. 37-50 (1997).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos.* Edit. Grijalbo S. A. (1996).
- Burkholder P.: Drugs from the sea. *Armed Forces Chem. J.* 17: 6-16 (1963).
- Cadavid I.; Taboada D.; Guzman S. *et al.*: Actividad espasmolítica y sedante de *Chlorella stigmatophora* B. Depto. de Farmacología, Facultad de Farmacia de Santiago. de Compostela, España. (1995).
- Chamorro G.; Herrera G.; Salazar M.; Salazar S and Ulloa V.: Short-term toxicity study of spirulina in F3b generation rats. *J. Toxicol. Clin. Exp.* 8: 163-7 (1988).
- Changhu X.; Hu Y.; Saito H.; Zhang Z.; Li Z.; Cai Y.; Ou C.; Lin H. and Imbs A.: Molecular species composition og glycolipids from *Spirulina platensis. Food Chem*. 77 (1): 9-13 (2002).
- Chida K.; Yamamoto I.: Antitumor activity of a crude fucoidan prepared from the roots of kelp (Laminaria species). *Kitasato Arch. Exp. Med.* 60: 33-39 (1987).
- Ciferri O.: Spirulina, the edible microorganism. *Microbiol. Rev*. 47: 551-78 (1983).
- Clement G.: Une nouvelle algue alimentaire: La Sipiruline. *Rev. Inst. Pasteur de Lyon*. 4: 2 (1971).
- Colastra J.: *Manual Lamberts.* Lamberts Española S.L. Madrid. (1995).
- Conz P.; La Greca G.; Benedetti P.; Bevilacqua P. and Cima L.: *Fucus vesiculosus*: a nephrotoxic alga?. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13 (2): 526-7 (1998).
- Criado M. and Ferreiros C.: Toxicity of an algal mucopolysaccharide for *Escherichia coli* and *Neisseria meningitidis* strains. *Rev. Esp. Fisiol*. 40 (2): 227-30 (1984).
- Dagnelie P.; Van Staveren W.; Van der Berg H.: Vitamin B-12 from algae appears not to be bioavailable. *Am. J. Clin. Nutr*. 53: 695-7 (1991).
- Delepine E.: La merveilleuse aventure des Spirulines*. Plantes et Médicines*. N° 11. Aoùt-Septembre (1984).
- Deschamps S.: La Spiruline*. Pharmacie Naturalle*. 23: 14-16 (1996).
- Díaz Mayorga M.: *Espirulina: microalgas con tonada riojana.* Supl. Rural, pp. 12, diario Clarín. 5 abril (1997).
- Durig J.; Bruhn T.; Zurborn K.; Gutensohn K.; Bruhn H. and Beress L.: Anticoagulant fucoidan fractions from *Fucus vesiculosus* induce platelet activation *in vitro. Thromb. Res*. 86 (6): 479-91 (1997).
- Ebana K.: Biological significance of *Chlorella polysaccharide. Fukushima Ken Eisei.* 17 (2): 15-20 (1969).
- Emerich M. and Bertani E.: Algae may be full of nutrition. Herbs for Health. June/July. Pp. 70-1 (1998). ethanolic extracts of *Spirulina maxima* on endothelium dependent vasomotor responses of rat aortic
- Evets L.: Means to normalize the levels of immunoglobulin E using the food supplement spirulina. Russian Fed. Comm. Patents & Trade. Patent number (19) RU. (11). 2005486 C1 (51). 5A 61K35/80.
- Ewart H, Bloch O, Girouard G, Kralovec J, S Barrow C; JBen-Yehudah G, Suárez ER, Rapoport MJ. Stimulation of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells by an aqueous Chlorella extract. *Planta Med.* 73(8): 762-8 (2007).
- Fetrow C. and Avila J.: Profesional's Handbook of Complementary and Alternativa Medicine. 2nd. Edit. Springhouse. USA. (2001).
- Fink H.: The protein quality of single celled algae and their effectiveness in preventing liver necrosis*.* Bonn University. In: *Health World.* March-April. (1989).

- Fujimura T, Tsukahara K, Moriwaki S, Kitahara T, Sano T, Takema Y. Treatment of human skin with an extract of *Fucus vesiculosus* changes its thickness and mechanical properties. *J Cosmet Sci* 53(1):1-9 (2002).
- Fujimura T.; Shibuya Y.; Moriwaki S.; Tsukahara K.; Kitahara T.; Sano T.; Nishizawa Y. and Takema Y.: Fucoidan is the active component of *Fucus vesiculosus* that promotes contraction of fibroblast-populated collagen gels. *Biol. Pharm. Bull.* 23(10): 1180-4 (2000).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia. (2000).
- González de Rivera C.; Miranda Zamora R.; Díaz Zagoya J. and Juárez Oropeza M.: Preventive effect of *Spirulina maxima* on the fatty liver induced by a fructose-rich diet in the rat, a preliminary report. *Life Sci*. 53 (1): 57-61 (1993).
- Halperin S.; Smith B.; Nolan C.; Shay J. and Kralovec J.: Safety and immunoenhancing effect of a Chlorella-derived dietary supplement in healthy adults undergoing influenza vaccination: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 169 (2): 111-7 (2003).
- Hasegawa T.; Matsuguchi T.; Noda K.; Tanaka K.; Kumamoto S.; Shoyama Y. and Yoshikai Y.: Toll-like receptor 2 is at least partly involved in the antitumor activity of glycoprotein from *Chlorella vulgaris. Int. Immunopharmacol*. 2 (4): 579-89 (2002).
- Hayakawa Y.; Hayashi T.; Hayashi K.; Ozawa T.; Niiya K. and Sakuragawa N.: Calcium spirulan as an inducer of tissue-type plasminogen activator in human fetal lung fibroblasts. *Biochim Biophys. Acta*. 1355 (3): 241-7 (1997).
- Hayashi K. *et al*.: A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*. In vitro and ex-vivo evaluation of anti-herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Res. Human Retrovir*. 12 (15): 1463-71 (1996).
- Hayashi O. et al.: Enhancement of antibody production in mice by dietary *Spirulina platensis. J. Nutr. Sci. Vitam*. 40: 431-41 (1994).
- Hayashi O.; Hirahashi T.; Katoh T.; Miyajima H.; Hirano T. and Okuwaki Y.: Class specific influence of dietary *Spirulina platensis* on antibody production in mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. (Tokyo). 44 (6): 841-51 (1998).
- Herbert V. : Nutrition science as a continually unfolding story: the folate and vitamin B12 paradigm. *Am.* J. *Clin. Nutr*. 46: 387-402 (1988).
- Hirahashi T.; Matsumoto M.; Hazeki K.; Saeki Y.; Ui M. and Seya T.: Activation of the human innate immune system by spirulina. *Int. Immunopharmacol*. 2 (4): 423-34 (2002).
- Hodge V.: *Rapid accumulation of plutonium and polonium on giant brown algae.* Health Physics. 27 (27): 29-35 (1974).
- Iwata K. *et al*.: *J. Nutritional Science & Vitamin.* 36: 165-171 (1990).
- Jensen B.: *Chlorella jewel of the east*. Nutr. Diet. Consult. S. 1 June (1986).
- Kaji T.; Fujiwara Y.; Hamada C.; Yamamoto C.; Shimada S.; Lee J.; Hayashi T.: Inhibition of cultured bovine aortic endothelial cell proliferation by sodium spirulan, a new sulfated polysaccharide isolated from *Spirulina platensis*. *Planta Med*. 68 (6): 505-9 (2002).
- Karpov L.; Brown I.; Poltavtseva N.; Ershova O.; Karakis S.; Chaban I. and Vasil'eva T.: The postradiation use of vitamin-containing complexes and a phycocyanin extract in a radiation lesion in rats. *Radiats Biol*. *Radioecol*. 40 (3): 310-4 (2000).
- Kay R.: Microalgae as food and supplement. *Critical Reviews Food Sci. Nutr.* 30 (6): 555-73 (1991).
- Kazuko E. *Japanese Cooking*, p. 78, Hermes House. Pp. 78. (2002).
- Kershaw P.; McCubbin D. and Leonard K.: Continuing contamination of north Atlantic and Artic waters by Sellafield radionuclides. *Sci. Total Environ*. 237-238: 119-32 (1999).
- Kessler D.: Weight control products for over-the-counter human use. *Federal Register*. 56: 37792-99 (1991).
- Kojima M.; Kasajima T. *et al*.: A new Chlorella polysaccharide and its accelerating effect on the phagocytic activity of the retikuloendothelial system. *Recents Adv. R.E.S. Res*. 13: 11 (1973).
- Konishi F.; Tanaka K. *et al*.: Antitumor effect induced by a hot water extract of *Chlorella vulgaris. Cancer Immunol. Immunother.* 19: 73-78 (1985).
- Krishnakumari M.; Ramesh H.; Venkataraman L.: Food safety evaluation: acute oral and dermal effects of the algae *Scenedesmus acutus* and *Spirulina platensis* on albino rats. J. Food Protect. 44: 934-5 (1981).

- Laguna M.; Cadavid I. *et al*.: *PLanta Med.* 59: 125-130 (1993).
- Lamberts Española. Manual de preparados dietéticos y vitamínicos. España (1999).
- Laslo H. and Basso L.: Química de los Alimentos. Sao Paulo. Nobel Edic. (1986).
- Lee J.; Srisomporn P.; Hayashi K.; Tanaka T.; Sankawa U. and Hayashi T.: Effects of structural modification of calcium spirulan on antiviral activity. *Chem. Pharm. Bull*. 49 (1): 108-10 (2001).
- Ma J. and Liang W.: Acute toxicity of 12 herbicides to the green algae *Chlorella pyrenoidosa* and *Scenedesmus obliquus. Bull. Environ. Contam. Toxicol*. 67 (3): 347-51 (2001).
- Mauray S. et al.: comparative anticoagulant activity and influence on thrombin generation of dextran derivatives and of a fucoidan fraction. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed*. 9 (4): 373-87 (1998).
  maxima. *Braz. J. Med. Biol*. 31 (8): 1075-79 (1998).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Mearns Spragg A.; Bregu M.; Boyd K. and Burgess J.: Cross-species induction and enhancement of antimicrobial activity produced by epibiotic bacteria from marine algae and invertebrates, after exposure to terrestrial bacteria.*Lett. Appl.* 27 (3): 142-6 (1998).
- Medcalf D. & Larsen B.: *Carbohydrates Research.* 59 (2): 531 (1977).
- Medline Plus. Monografías de suplementos dietarios. Información obtenida el 14 de setiembre de 2009, 20:46 hs. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-spirulina.html (2009).
- Merchant R. *et al*.: Dietary Chlorella pirenoidosa for patients with malignant glioma*. Phytotherapy Res.* 4 (6): 220-31 (1991).
- Miranda M.; Cintra R.; Barros S.; Mancini Filho J.: Antioxidant activity of the microalga *Spirulina*
- Misbahuddin M, Islam A, Khandker S et al. Efficacy of spirulina extract plus zinc in patients of chronic
- Mitchell G.; Grundel E.; Jenkins M.; Blacckely S.: Effects of graded dietary levels of *Spirulina maxima* on vitamins A and E in male rats*. J. Nutr*. 120: 12135-40 (1990).
- Mitsuda H.: Utilization of Chlorella foods. Kyoto University. Facult. Of Agriculture. Pp. 8 (1962).
- Miyazawa Y.; Murayama T.; Ooya N.; Wang L.; Tung Y. and Yamaguchi N.: Immunomodulation by a unicelular green algae (Chlorella pyrenoidosa) in tumor bearing mice. *J. Ethnopharmacol*. 24 (1): 135-46 (1988).
- Morin O.; Guihard R.; Guihard D. and Vermeil C.: New approach to the study of the experimental inhibitory effect of the unicellular alga *Chlorella pyrenoidosa* against the murine sarcomas BP8 and L1210. *C. R. Seances Soc. Biol*. *Fil*. 174 (1): 74-81 (1980).
- Moro C. and Basile G.: Obesity and Medicinal Plants. *Fitoterapia.* 71: S73-S82 (2000).
- Murata K.: *Supression of lipid synthesis in cultured aortic cells by laminarian sulfate. J. Atheroscler. Res*. 10: 371-8 (1969).
- Nagano T. *et al*.: Absorption and excretion of cadmium by rats administered cadmium-containing Chlorella. *Eisei Kagaku*. 24 (4): 182-6 (1978).
- Nakamura M. *et al*.: Promotion of reticuloendotelial function by chlorella components*. Health and Industry Newsletter*. March 25. (1978).
- Neveu P.; Morin O.; Miegeville M.; Le Mevel B. and Vermeil C.: Modulation on antibody synthesis by an anti-tumour alga. *Experientia*. 34 (12): 1644-5 (1978).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Nieto A.: *Utilización de plantas medicinales en transtornos metabólicos.* IX° Curso de Actualización para Post Graduados en Farmacia. Pamplona. Junio. (1989).
- Nishino T.; Nishioka C.; Ura H. and Nagumo T.: Isolation and partial characterization of a novel amino sugar-containing fucan sulfate from commercial *Fucus vesiculosus* fucoidan. *Carbohydr. Res*. 255: 213-24 (1994).
- Noda K. *et al*.: Glicoproteina antitumorale idrosiolubile da *Chlorella vulgaris*. *Planta Med*. 62: 423-6 (1996).
- Obluchinskaia E., Voskoboinikov G., Galynkin V.: Content of alginic acid and fucoidan in fucus algae of the Barents sea. *Prikl Biokhim Mikrobiol* 38(2):213-6 (2002).
- Okai Y. et al.: identification of heterogenous antimutagenic activities in the extract of edible brown seaweeds, *Laminaria japonica* and *Undaria pinnatifida* by the Umu gene expression system in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Res*. 303: 63-70 (1993).
- Okuda M.; Hasegawa J.; Sonoda M.; Okabe T. and Tanaka Y.: The effects of Chlorella on the levels of cholesterol in serum and liver*. Japan J. Nutr*. 33: 3B. (1975).

- Pardo Inchaustegui M.: *¿Qué es la Espirulina?. Medicina Natural*. 6: 5. (1990).
- Paredes Carbajal M.; Torres Durán P.; Díaz Zagoya J.; Mascher D. and Juárez Oropeza M.: Effects of the
- Patankar M.; Oehninger S.; Barnett T.; Williams R. and Clarck G.: A revised structure for fucoidan may explain some of its biological activities. *J. Biol. Chem.* 268 (29): 21.770-6 (1993).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* Edit. Micof S. A. 1ª Edic. Valencia. (1995).
- Piñero Estrada J.; Bermejo Bescos P.; Villar del Fresno A.: Antioxidant activity of different fractions of *Spirulina platensis* protean extracts. *Farmaco*. 56 (5-7): 497-500 (2001).
- Popovich N.: Spirulina. *Am. Pharm.* NS 22: 288-90 (1982).
- Premkumar K.; Pachiappan A.; Suresh K.; Santhiya S.; Gopinath P. and Ramesh A.: Effect of *Spirulina fusiformis* on cyclophosphamide and mitomycin-C induced genotoxicity and oxidative stress in mice. *Fitoterapia*. 72 (8): 906-11 (2001).
- Pugh N.; Ross S.; El Sohly H.; El Sohly M. and Pasco D.: Isolation of three high molecular weight polysaccharide preparations with potent immunostimulatory activity from *Spirulina platensis*, aphanizomenon flos-aquae and *Chlorella pyrenoidosa. Planta Med*. 67 (8): 737-42 (2001).
- Qishen P.; Guo B. and Kolman A.: Radioprotective effect of extract from Spirulina platensis in mouse bone marrow cells studied by using the micronucleus test. *Toxicol. Letters*. 48 (2): 165-9. (1989).
- Qureshi M. and Ali R.: *Spirulina platensis* exposure enhances macrophage phagocytic function in cats. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 18 (3). 457-63 (1996).
- Qureshi M.; Kidd M. and Ali R.: *Spirulina platensis* extracts enhances chicken macrophage functions after in vitro exposure. *J. Nutr. Immunol*. 3: 35-45 (1995).
- Reddy C.; Bhat V.; Kiranmai G.; Reddy M.; Reddanna P. and Madyastha K.: Selective inhibition of COX-2 by C-phycocyanin, a biliprotein from *Spirulina platensis. Biochem. Biophys. Res. Commun*. 277 (3): 599-603 (2000).
rings. *J. Ethnopharmacol*. 75 (1): 37-44 (2001).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina.* Ed. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Rupérez P, Ahrazem O, Leal J.: Potential antioxidant capacity of sulfated polysaccharides from the edible marine brown seaweed *Fucus vesiculosus*. *J Agric Food Chem* 50(4):840-5 (2002).
- Sakuno T. *et al*.: Inhibitory effect of Chlorella on increases in serum and liver cholesterol levels of rats. *Health Industry Newsletter*. March 25. (1978).
- Salazar M.; Martínez E.; Madrigal E.; Ruiz L. and Chamorro G.: Subchronic toxicity study in mice fed *Spirulina maxima. J. Ethnopharmacol*. 62 (3): 235-41 (1998).
- Schmidgall J.; Schnetz E. and Hensel A.: Evidence for bioadhesive effect of polysaccharide and polysaccharide-containing herbs in an exvivo bioadhesion assay on buccalmembranes. *Planta Med.* 66 (1): 48-53 (2000).
- Schwartz J.; Shklar G.; Reid S. *et al*.: Prevention of experimental oral cancer by extracts of *Spirulina-dunaliela* algae. *Nutrit. Cancer*. 11 (2): 127-34 (1988).
- Shibata S.; Oda K.; Onodera Masijoka N.; Matsubara S.; Kikuchi Hayakawa H.; Ishikawa F.; Iwabuchi A. and Sansawa H.: Hypocholesterolemic effect of indigestable fraction of *Chlorella regularis* in cholesterol-fed rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 47 (6): 373-7 (2001).
- Shirota M. *et al*.: Regarding the anti-virus components extracted from Chlorella. Nihon Nogika Gakkai Koen Yori. (1967).
- Sosa T.: Algas Alimenticias. *Información Científica y Tecnológica*. 4 (62): 20-23. (1982).
- Steenblock D. *et al*.: *Chlorella: the emerald food.* Ronin Publ. Inc., Berkeley, CA. (1984).
- Steenblock D.: *Chlorella: Natural Medicinal Algae.* Aging Research Institute. El Toro, CA. (1987).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Teas J.: The dietary intake of Laminaria, abrown seaweed, and breast cancer prevention. *Nutr. Cancer*. 4: 217-22 (1983).
- Torres Durán P.; Miranda Zamora R.; Paredes carbajal M.; Mascher D.; Ble Castillo J.; Díaz Zagoya J. and Juárez Oropeza M.: Studies on the preventive effect of *Spirulina maxima* on fatty liver development induced by carbon tetrachloride, in the rat. *J. Ethnopharmacol*. 64 (2): 141-7 (1999).
- Tyler V.: *The Honest Herbal*. Pharmaceutical Products. Press. 3ª Ed. N. York. (1993).
- Umezaawa I.; Komiyama K. *et al*.: An acidic polysaccharide, chlon A from *Chlorella pyrenoidosa. Chemother.* 30: (9): 1041-5 (1982).

- Vadiraja B.; Gaikwad N. and Madyastha K.: Hepatoprotective effect of C-phycocyanin: protection for carbon tetrachloride and R-pulegone mediated hepatotoxicity in rats. *Biochem. Biophys. Res. Comm*. 249 (2): 428-31 (1998).
- Van der Berg H.; Dagnelie P.; Van Staveren W.: Vitamin B12 and seaweed. *Lancet.* 1: 242-3 (1988).
- Vásquez Freire M.; Lamela M. and Calleja J.: *Phytother. Res.* 10: 647 (1996).
- Vermeil C. and Morin O.: Experimental role of the unicellular algae Phototheca and Chlorella (Chlorellaceae) in anti-cancer immunogenesis (murine BP8 sarcoma). *C.R. Seances Soc. Biol. Fil*. 170 (3): 646-9 (1976).
- Vidal Ortega C.: Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales*. Natura Medicatrix*. 37: 68 - 71. (1995).
- Villar R. and Laguna M.: *Planta Med.* 60: 521-526 (1994).
- Villee C.: *Biología*. 6ª Ed. Edit. Interamericana. México. (1974).
- Wang C.; Shiow S. and Lin J.: Effect of Chlorella on the level of serum cholesterol in rats*. J. Formosan Med. Assoc*. 80: 929-33 (1981).
- Whistler R.(Ed.): *Industrial gums.* 2° Ed. New York. Academic Press. N° 13 (1973).
- Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Edic. Española a cargo de Cañigueral S. y Vila R. OEMPF SRL. (1998).
- Willard T.: *The wild rose scientific herbal.* Wild Rose College of Natural Healing Ltd. Alberta, Canada (1991).
- Wood C.: Seaweed extracts. A unique ocean resource*. J. Chem*. 51: 449-52 (1974).
- Yamaguchi N. *et al*.: Immunomodulation by single cellular algae *(Chlorella pyrenoidosa)* and antitumor activities for tumor bearing mice*.* 3° Int. Congr. Develop. Compar. Immunol. Rein, France. July 7-13 (1985).
- Yang H.; Lee E. and Kim H.: *Spirulina platensis* inhibits anaphylactic reaction. *Life Sci*. 1237-44 (1997).
- Zhang H.; Lin A.; Sun Y. and Deng Y.: Chemo and radioprotective effects of polysaccharide of *Spirulina platensis* on hemopoietic system of mice and dogs. *Acta Pharmacol. Sin*. 22 (12): 1121-4 (2001).
- Zurscmitten S. Sanarnos mediante la alimentación. Claves para mantener la salud y la armonía interior. Edit. Longseller, Buenos Aires. Pp. 85 (2001)

MONOGRAFÍAS SELECTAS: CEBOLLA



Nombre Científico: *Allium cepa* L.

Familia: Liliáceas

Nombres Populares:

Español: *cebolla, cebollin (Rep. Dominicana).*
Portugués: *cebola*
Inglés: *onion*
Otros: *oignon (Francés), cipolla (Italiano), Zwiebel (Alemán), besla (Árabe).*

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bienal o perenne (según las condiciones de cultivo), caracterizada por presentar una altura de 100 - 120 cm; hojas cilíndricas basales, aromáticas, huecas o envainadoras, agrupadas de a 4 o 6, color verde oscuro; bulbo comestible de hasta 10 cm de diámetro, conformado por capas superpuestas internas, con una base común llamada *cogollo*. Las flores son blanquecinas o blanco-verdosas (ocasionalmente aparecen ejemplares sin flores), pequeñas, dispuestas en una especie de umbela grande con 2 ó 3 brácteas, haciendo su aparición hacia finales del verano. Los frutos se presentan en cápsulas conteniendo semillas aplanadas, de color negro.

HÁBITAT

Al género *Allium* pertenecen unas 450 especies, casi todas originarias del hemisferio norte. De origen asiático (probablemente del suroeste de la India, Afganistán, Irán y zona del Turkestán), la *cebolla* presenta en la actualidad una distribución cosmopolita. Raramente silvestre, es cultivada en suelos profundos y ricos en minerales. Los países que mayor cantidad de cultivos tienen son: China, India, Estados Unidos, Japón, ex-URSS y España. Dentro de los cultivares sobresalen tres variedades: *aggregatum, proliferum* y *cepa,* siendo este último el que se utiliza culinaria y medicinalmente.

PARTES UTILIZADAS

Bulbo y jugo frescos.

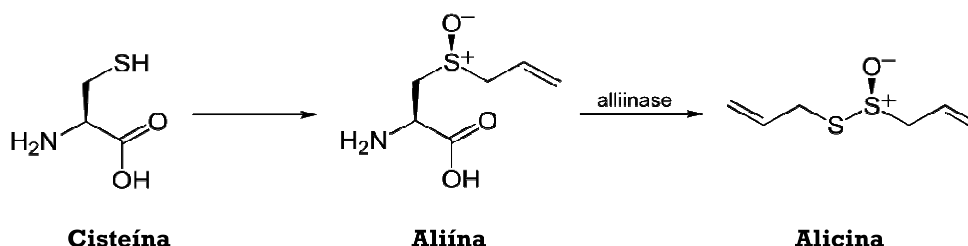
HISTORIA

El nombre genérico *Allium* provendría del celta *all* = *picante.* El empleo de la *cebolla* ya sea como alimento o medicamento, se remonta a épocas muy antiguas. Fue mencionada en escritos y obras pertenecientes a los sumerios, caldeos, egipcios, chinos y griegos. Se cita en la Biblia en Números 11, 4-6.

En algunos papiros, según narra el historiador griego Herodoto, aparece la *cebolla* y el *ajo* como alimentos de primerísimo orden en la nutrición de los esclavos que construyeron las pirámides. En el año 70 d.C, Plinio describió en detalle su cultivo y las distintas variedades. Suele aparecer representada en frescos funerarios debido quizás a un sentido ritualista. Dioscórides mencionaba que la *cebolla* podía hacer crecer el cabello atacado por la tiña. Con la llegada de los conquistadores a América, se privilegió su cultivo en estas latitudes, siendo comercializada desde el siglo XVI.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos sulfurados (cepaenos): Destacan: *trans-S-(1-propenil)-cisteína sulfóxido* (isómero posicional de la *aliína), S-metil-cisteína sulfóxido, S-propilcisteína sulfóxido* y *cicroaliína.* Salvo la *cicroaliína*, el resto de los compuestos se convierten en simples compuestos sulfurados por acción de la enzima *aliinasa* durante el corte o masticado de la *cebolla*. Entre los compuestos formados tras el corte se encuentra el factor lacrimógeno *S-óxido de propanetial*.



Cisteína **Aliína** **Alicina**

La inestabilidad de estos compuestos sulfurados simples hace que sean descompuestos en disulfuros, trisulfuros, etc, responsables de su sabor, destacando entre ellos el *metilpropil-disulfuro*, *metilpropil-trisulfuro* y *dipropil-trisulfuro* (presentes en el aceite esencial). Cuando el bulbo es cocido, los *sulfóxidos* son degradados por la enzima *aliinasa* produciéndose la liberación de *ácido pirúvico* y *alkiltiosulfinatos,* los cuales rápidamente se trasforman en *disulfuros.*

Aceite esencial (0,015%): Conformado principalmente por compuestos sulfurados siendo el principal el *dipropil-disulfuro* (no contribuye demasiado en el sabor) y en menor medidad *metilpropil-disulfuro*, *metilpropil-trisulfuro*, *dimetil-trisulfuro*, *alilpropil-disulfuro* (proveniente de la *alicina* y su antecesor, *aliína), dimetil-disulfuro, 3,4-dimetiltiofeno, metil-cis-propenil-disulfuro, alicina, etc.* .

Flavonoides: *quercetina* y derivados.

Otros: *fructosanos* (10-40%), *agua* (87%), *sacarosa* (trazas), *glucoquinina, pectina, inulina, acroleína, adenosina* (autacoide), *compuestos alicíclicos derivados de la ciclopentadiona, arbutina* (benzenoide), *oxalato de calcio, ácidos fenólicos (ácidos cafeico, sinápico, p-cumárico, protocatéquico), antocianinas, ácido tri-hidroxi-octadecanoico, sales minerales, vitaminas, aminoácidos (leucina, metionina, fenilalanina, glutamil-isoleucina, glutamil-metilcisteina, glutamilvalina), saponinas (aliofurósido A, aliospirósido A), enzimas (diastasas, peroxidasas, oxidasas, fosfatasas, pectinesterasas), fitoesteroles (estigmasterol, colesterol, β-sitosterol), difenilamina, aldehido tiopropiónico, 2-carboxipropil-glutatión* (compuesto proteico), *etc.* Las hojas también contienen *vitamina C*, incluso 3 veces más que en el bulbo.

COMPOSICIÓN ALIMENTARIA

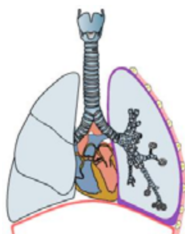
Cada 100 g de cebolla contiene: *calorías* 33 (cocida 17, frita 300), *proteinas* 1,3; *grasas totales* 0,3; *hidratos de carbono metabolizables* 6,2; *fibra* 3,1; *agua* 87%; *colesterol* 0; *potasio* 175 mg; *sodio* 9 mg; *calcio* 27 mg; *fósforo* 42 mg; *magnesio* 11 mg; *hierro* 0,5 mg; *fluor* 0,04 mg; *azufre* 68 mg; *provitamina A* 33 ug; *vit. E* 0,1 mg; *complejo B* 0,40 mg; *vitamina C* 24 mg; *purinas* 9 mg; *nitratos* 20 mg; *yodo* 2 μg; *cinc* 1400 μg; *cobre* 80 μg; *manganeso* 230 μg; *cromo 16* μg y *selenio* 1 μg (Elmadfa I. *et al*., 1994).

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Los componentes órgano-sulfurados de la *cebolla* le brindan un amplio espectro de propiedades terapéuticas, aunque de menor potencia que las evidenciadas por el *ajo.* Destacan sus cualidades hipoglucemiantes, hipocolesterolemiantes, antiagregantes y antiespasmódicas en árbol respiratorio. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con las actividades terapéuticas propuestas.

Aparato Respiratorio

El flavonoide *quercetina* ha demostrado poseer propiedades estabilizantes de la membrana del mastocito evitando así su posterior degranulación. Dicha propiedad le confiere un espectro antialérgico y antiespasmódico, similar al del *cromoglicato de sodio,* en patología bronquial (Johri R. *et al*., 1985). En este sentido, un producto elaborado con extractos del bulbo de la cebolla ha demostrado propiedades antialérgicas en ratas sometidas a estimulación mastocitaria peritoneal. Dicho producto redujo los niveles altos de histamina y atenuó los niveles de calcio intracelular (Kaiser P. et al., 2009).



Extractos etéricos de *cebolla* (100 mg/k), demostraron un efecto antiasmático *in vivo* cuando fueron administrados oralmente en cobayos con asma inducida por diferentes alérgenos y por el factor activador de plaquetas. En cambio el resultado fue negativo en presencia de asma inducida por *histamina* y *acetilcolina.* Entre los compuestos propuestos como antiespasmódicos bronquiales figuran *isotiocianatos* y *cepaenos,* los cuales *in vitro,* exhibieron un efecto inhibitorio sobre las enzimas *5-lipooxigenasa* y la *ciclooxigenasa* (Wagner H. *et al*., 1990).

Por su parte, el extracto etanólico de *Allium cepa* ha demostrado poseer actividad broncodilatadora en humanos, ejerciendo su acción a través de la mediación del sistema nervioso autónomo. No hay que olvidar tampoco que la *acroleína* contenida en la *cebolla* ejerce una acción antiinflamatoria y coadyuvante de la función de barrido de las cilias bronquiales (Dorsch W. & Wagner H., 1991).

Respecto al autacoide *adenosina,* ejercería una acción regulatoria entre la disponibilidad y utilización del oxígeno en diferentes sectores del organismo, evitando focos anóxicos por medio de mecanismos adrenérgicos mediados por el AMP cíclico y segundos mensajeros del *nucleósido G.* Si bien existen algunas evidencias respecto a la actividad benéfica de los autacoides en el asma bronquial, el mecanismo de acción aún no está del todo dilucidado (Goodman & Gilman A., 1991).

Actividad Antimicrobiana

El aceite de *cebolla* ha resultado activo frente a gérmenes fitopatógenos del género *Alternaria sp., Botrytis sp., Claviceps sp., Fusarium sp* y *Pieris sp.* entre otros (Grainge M. & Ahmed S., 1988).

Otros hongos que resultaron sensibles al aceite de *cebolla* son: *Candida lbicans, Candida lipolytica, Cladosporium werneckii, Geotrichium candidum, Brettanomyces anomalus y Aspergillus niger* (OMS, 2000). Tanto el extracto acuoso como el etanólico no evidenciaron actividad inhibitoria en cultivos de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Planter 1989).



El extracto acuoso elaborado a partir del jugo demostró inhibir el crecimiento de *Serratia marcescens, Streptococcus sp., Lactobacillus odontolyticus, Pseudomonas aeruginosa y Salmonella typhi*. A su vez, el extracto éter-petrólico del bulbo demostró inhibir el crecimiento *in vitro* de *Clostridium paraputrificum y Staphylococcus aureus* (OMS, 2000). El extracto etanólico no pudo evidenciar actividad antiviral *in vitro* frente al *Herpes simplex-1,* agente de la estomatitis vesicular, observándose además la ausencia de inducción de *interferón* (Abou M. & Shier W., 1990).
Por su parte, el jugo fresco de *cebolla* ha demostrado poseer propiedades bacteriostáticas sobre estafilococos y estreptococos (Schauenberg P. & Paris F., 1980; Elnima E. *et al*., 1983; Cáceres A., 1996). Frente a gérmenes patógenos orofaríngeos, diferentes extractos de *cebolla* han demostrado efectos inhibitorios en cultivos de *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas gingivalis* (Kim J., 1997). Recientemente se ha descubierto que el jugo de *cebolla* como el de *ajo* resultan tóxicos para *Biomphalaria alexandrina*, un huésped intermediario del *Schistosoma mansoni* (Mantawy M., 2001).

Actividad Hipoglucemiante

Por su contenido en *glucoquinina* la *cebolla* es recomendable para activar la función pancreática, siendo útil por ello en el tratamiento de la diabetes. Por otra parte, la cebolla es una rica fuente de fructooligosacáridos, considerados como un muy buen recurso hidrocarbonado no calórico (prebiótico) para estos pacientes (Roldán Marín E. et al., 2009).
Tanto el extracto éterico, clorofórmico y petrólico de *Allium cepa* a través de sus componentes *S-metilcisteina-sulfóxido, S-allil-cisteina-sulfóxido, disulfuro de alil-propilo* y *difenilamina,* han demostrado poseer actividad hipoglucemiante en modelos animales de diabetes inducida por *alloxano, estreptozotocina* o *adrenalina,* así como en animales normoglucémicos. Dicha actividad fue comparable en eficacia con *tolbutamida* y *glibenclamida* (Jain R. *et al*., 1971; Mathew P. & Augusti K, 1975; Atal C. *et al.,* 1982; Sheela C. *et al*., 1994; Kumari K. *et al*., 1995; Groover J. *et al*., 2002).



En ensayos en humanos, extractos de *alicina* administrados por vía oral a pacientes diabéticos (tipo II) demostraron normalizar la curva de tolerancia a la glucosa en ayunas. No obstante, habrá que tener en cuenta los menores niveles de *alicina* en la *cebolla* respecto al *ajo* (Atal C. *et al*., 1982). Un estudio llevado a cabo en India determinó que el consumo normal de 50 g diarios de *cebolla* reduce los requerimientos de *insulina* en pacientes diabéticos tipo I, disminuyendo las necesidades de 40 U. a 20 U. diarias (Mathew P. & Augusti K., 1975; Handa S. & Chawla A., 1989).

Oncología Experimental

El aceite esencial (1, 2 y 5 mg/día) demostró actividad inhibitoria carcinogenética en modelos tumorales dérmicos realizados *in vivo* sobre ratas, observándose principalmente una acción inhibitoria de la síntesis de ADN (Perchellet J. *et al*., 1990). A su vez, los derivados azufrados de la *cebolla* han exhibido un efecto citoprotector en piel e hígado de ratas frente a la inducción de sustancias promotoras tumorales como la *dietilnitrosamina, dimetilbenzantreno* y *acetato de tetradecanoilforbol* (Dwivedi C. *et al*., 1992). Por su parte el aceite esencial ha demostrado *in vitro* actividad antimutagénica (Miller J. *et al*., 1984; Mahmoud I. *et al*., 1992), antiproliferativa e inductora de diferenciación de células leucémicas promielocíticas humanas HL-60 hacia líneas granulocíticas (Seki T. *et al*., 2000).

Extractos de *cebolla* demostraron *in vitro* efectos inhibitorios del crecimiento de células de la línea celular de cáncer hepático HepG-2 (Chu Y. *et al*., 2002). Un estudio estadístico llevado a cabo en Holanda que abarcó 120.852 hombres y mujeres entre 55 y 69 años consumidores cotidianos de *cebolla*, no halló una menor incidencia de cáncer de pulmón respecto al resto de la población (Dorant E. *et al*., 1994). En cambio sí se constató una menor incidencia de cáncer de estómago en consumidores habituales de *cebolla* tras el análisis realizado sobre más de 150.000 personas. En ese sentido los compuestos sulfurados demostraron modular la actividad de la *glutatión-S-transferasa*, actuando a la vez como principios antimicrobianos y barredores de nitratos en mucosa gástrica (You W., 1988; Dorant E. *et al*., 1996; Ernst E., 1997).
La adición de *cebolla* (20%) en la dieta diaria de ratas a lo largo de 9 días, produjo alteraciones enzimáticas importantes en hígado. Por ejemplo indujo la actividad de isoenzimas de la citocromo P450 (CYP-1A y CYP-2B) en cambio la actividad de CYP-2E1 fue disminuida. Se observó además un incremento en la actividad de *glutatión S-transferasa* y *UDP-glucoronosil-transferasa*, ambas enzimas relacionadas con procesos de detoxificación de carcinógenos (Teyssier C. *et al*., 2001).
La *quercetina* de la cebolla demostró experimentalmente inhibir células de leucemia murina WEHI-3, promoviendo a su vez, estimulación fagocitaria e incremento de linfocitos CD19, sin afectar linfocitos CD 3 (Yu C. et al., 2009). Por último, el agregado en la dieta de cebollas rojizas ricas en *quercetina*, demostraron incrementar la biodisponibilidad de la epigalocatequina (EGC), uno de los compuestos antitumorales presentes en el *té verde*. Debe tenerse en cuenta que la EGC presenta una escasa vida media en el organismo de roedores o humanos, debido a que sufre rápidamente oxidación en el organismo (Kale A. et al., 2009).

Actividad Antiagregante Plaquetaria

Estudios en conejos con arteriosclerosis experimental determinaron un efecto antiagregante y lipolítico del *aceite de cebolla* (Bordia A. *et al*., 1977). Al respecto, el consumo fresco de *cebollas* y en especial su componente *metl-alil-trisulfuro* ha evidenciado *in vitro* e *in vivo* propiedades antiagregantes plaquetarias por medio de inhibición en la síntesis de *tromboxano A2 y B2* (Makheja A. *et al*., 1979; Srivastava K., 1986; Goldman I. *et al*., 1996; Moon C. *et al*., 2000) y fibrinolíticas (Augusti K. *et al*., 1975; Ariga T. & Kase H., 1986; Thomson M. *et al*., 2000). La actividad inhibitoria sobre el *tromboxano B2* también fue constatada en ratas diabéticas bajo inducción con *estreptozotocina.* Es de tener en cuenta que en presencia de diabetes los niveles de *tromboxano B2* suelen estar elevados (Jung Y. *et al.*, 2002).



La cocción de una *cebolla* a 100°C durante 30 minutos como así también la incubación en medio ácido (pH 2) durante 4 horas, no le priva de sus propiedades anticoagulantes evidenciadas en estado fresco. Sólo el sometimiento a diálisis ha evidenciado mermar la capacidad anticoagulante (Kim G. *et al*., 2002). Estudios en perros con estenosis de arterias coronarias determinaron que el *jugo de cebolla* administrado por vía endovenosa o intragástrica reduce la agregación plaquetaria. El efecto antiagregante *in vitro* resultó mayor sobre muestras de sangre de perros que en muestras de sangre humana (Briggs W. *et al.*, 2001).
De igual modo la administración de un macerado de *aceite de oliva* y *aceite de cebolla* en cápsulas, administrado a sujetos sanos en un estudio doble ciego controlado con placebo, determinó a las 5 horas de la ingesta una menor adhesividad de las plaquetas, especialmente en aquellos pacientes con fluidez sanguínea reducida (Kalus U. *et al*., 2000). La Comisión E de Monografías de Alemania recomienda una dosis diaria de 50 g de *cebollas* frescas, como preventivo de trombosis y arteriosclerosis (Blumenthal M. *et al*., 2000).

Actividad Hipolipemiante

La administración del extracto acuoso de *cebolla* en conejos alimentados con una dieta rica en sucrosa produjo disminución en los niveles de triglicéridos en aorta respecto a un grupo placebo (Sebastian K. *et al*., 1979). El *metl-alil-trisulfuro* ha demostrado poseer propiedades hipocolesterolemiantes en modelos animales (Ariga T. & Kase H., 1986). Esta actividad pudo ser también constatada en humanos alimentados con una dieta hipergrasa luego de medio día de ayuno (Sharma K, 1987).
Incluso se pudo comprobar que el consumo de *cebollas* frescas o cocidas presenta mayor actividad hipocolesterolemiante que la administración de extractos. Al respecto el consumo de 2 *cebollas* diarias demostró incrementar los niveles de HDL colesterol (Lata S. *et al*., 1991). El efecto hipoliopemiante de una alimentación rica en extractos de *cebollas* (5%) en la dieta hipergrasa diaria de ratas resultó ser algo inferior a *Allium sativum* y *Emblica officinalis* (Augusti K. *et al*., 2001).

Actividad Antioxidante

Se considera que la actividad antioxidante de la *cebolla* juega un papel importante en la detoxificación hepática de sustancias cancerígenas (Chu Y. *et al*., 2002). El *aceite de cebolla* ha demostrado en un modelo de peroxidación lipídica inducida por *nicotina* efectos antioxidantes similares a la *vitamina E* (Helen A. *et al*., 2000). El flavonoide *quercetina* sería responsable de dicha actividad (Johri R. *et al*., 1985; Griffiths G. *et al*., 2002).



Sin embargo, experiencias clínicas realizadas en sujetos sanos con flavonoides de *cebolla* y *té verde* (ricos en *quercetina)* no demostraron efectos inhibitorios sobre la peroxidación lipídica y oxidación de LDL-colesterol, medidos a través de marcadores plasmáticos de lipoperoxidación (F2-isoprostanos) y anticuerpos hacia el *malonil-aldehido,* un modificador oxidativo del LDL-colesterol (O'Reilly J. *et al*., 2001).
Un estudio más reciente dio cuenta que los polifenoles hallados en el extracto de acetato de etilo obtenido de las cáscaras de las cebollas rojizas presentan una muy buena actividad antioxidante inhibiendo la peroxidación lipídica *in vitro*, lo cual sugiere una posible aplicación como recurso natural antioxidante en preparados nutracéuticos (Singh B. et al., 2009).

Obesidad

Un estudio realizado en India señaló que los proteoglicanos ubicados en la membrana de la raíz de la *cebolla* ejercen un efecto sacietógeno en modelos experimentales. Es sabido que estas glucoproteínas naturales también se encuentran formando parte de membranas pertenecientes a los tejidos hepáticos, cerebrales e intestinales de algunos mamíferos. En su composición intervienen entre un 70-85% de carbohidratos y entre un 15-30% de proteínas. De esta manera se abre una nueva vía de investigación para el tratamiento de la obesidad (Upreti R. *et al*., 1994).
Por otra parte, de la cebolla se ha aislado el flavonoide *alliuósido C*, el cual demostró *in vitro* actividad antioxidante e inhibitoria sobre la alfa-amilasa. Esta última actividad, hoy día se relaciona con los tratamientos coadyuvantes de obesidad al disminuir el ingreso de carbohidratos por vía intestinal, de manera similar a como lo hace *Phaseolus vulgaris* (Gamal A, 2008).

Aparato Cardiovascular

Estudios efectuados en animales de laboratorio con extractos crudos y purificados del bulbo de *cebolla* evidenciaron un mayor flujo coronario, aumento de la peristalsis intestinal y estimulación del flujo biliar (Morton J., 1981). Respecto a la presión arterial, estudios clínicos preliminares confirmaron su utilidad en pacientes con grados leves a moderados

de hipertensión arterial (Louria D. *et al*., 1985). Entre los compuestos de la cebolla estudiados que demostraron efectos antihipertensivos en humanos, sobresale la *quercetina* (Edwards R. et al., 2007). Al respecto, un estudio clínico a doble ciego controlado con placebo realizado sobre sujetos sanos, determinó que la administración de un macerado de *aceite de oliva* y *aceite de cebolla* en cápsulas produce a las 5 horas de su suministro, un descenso moderado de la presión arterial (por vasodilatación) acompañado de una reducción del hematocrito y una menor viscosidad sanguínea (Kalus U. *et al*., 2000).
Finalmente, el extracto hidroalcohólico (maceración en etanol al 70%) de la cáscara de cebolla demostró experimentalmenmte efectos vasorelajantes en ratas hipertensas inducidas por dieta rica en fructosa. Paralelamente fue observada inhibición de la contractilidad en aorta inducida por fenilefrina (posiblemente debido a inhibición del ingreso de calcio en músculo), todo lo cual sugiere que la cebolla (y en especial la quercetina) puede constituirse en un muy buen aliado de los pacientes hipertensos (Naseri M. et al., 2008).

Esfera sexual

Por su parte, el extracto acuoso del bulbo administrado por vía oral a ratas macho en dosis de 100 mg/k durante 3 meses, produjo un aumento significativo en el número de espermatozoides respecto a grupos control, demostrando un virtual efecto androgénico. No se observaron anormalidades en la conformación de los espermatozoides ni señales de genotoxicidad (Al Bekairi A. *et al*., 1991).
De modo similar, un reciente trabajo demostró que el jugo de cebollas frescas administrado a ratas en dosis de 1 g/día, genera aumentos de testosterona y hormona luteinizante circulantes, y concentración y calidad de espermatozoides superiores al del grupo placebo. Traspolado al ser humano, se infiere que los beneficios en la calidad espermática se obtendrían con 4 g/kg de jugo de cebollas ferscas (Khaki A. et al., 2009). Otra interesante experiencia demostró que el jugo de cebollas suministrado por vía oral a ratas macho durante tres semanas evita los daños oxidativos en los espermatozoides (concentración y movilidad) producidos por dosis tóxicas de cadmio (Ola Mudathir K. et al., 2008).



Área Dermatológica

A nivel dermatológico la aplicación de geles elaborados con extractos de *cebolla* resultaron inefectivos en el abordaje de pacientes con escaras por decúbito post-quirúrgicas (Jackson B. & Shelton A., 1999). En un estudio clínico efectuado en 46 pacientes (divididos en dos grupos) se pudo observar que la aplicación tópica de jugo de *cebolla* crudo en zonas de alopecía areata (2 veces por día, durante 2 meses) produjo un crecimiento capilar del 86,9% a las 6 semanas de tratamiento, respecto al 2% observado en el grupo placebo. El mayor índice de crecimiento capilar fue observado en el grupo de hombres (Sharquie K. *et al*., 2002).

Otras Actividades

Los *isotiocianatos* demostraron *in vitro* efectos inhibitorios sobre las enzimas *5-lipooxigenasa* y *ciclooxigenasa* involucradas en procesos inflamatorios (Wagner H. *et al*., 1990). Sin embargo el extracto metanólico de *cebolla* no demostró inhibir el edema inflamatorio en oreja de ratón producido por *tetradecanoilforbol* (Yasukawa K. *et al*., 1993).
El *ácido tri-hidroxi-octadecanoico* evidenció propiedades similares a la *prostaglandina E* al demostrar experimentalmente los siguientes efectos: vasodilatador arteriolar y venoso, dilatador esfinteriano, antiácido, estimulante paratiroideo (estimula la osteólisis y la movilización del calcio), inhibidor de la lipólisis, movilizador de los hidratos de carbono e inhibidor de la movilización de los linfocitos en las reacciones de hipersensibilidad retardada (Hostettmann K. *et al*., 1987; Ali M. *et al*., 1990; Goodman & Gilman A., 1991).

La abundante cantidad de agua y fructosanos en combinación con los flavonoides *(quercetina)* le proporcionan a la *cebolla* un efecto diurético suave. Su alto contenido en *vitamina C* (alrededor de 24 mg cada 100 g) la hace útil como preventivo de enfermedades estacionales y, a la misma vez, como fuente antioxidante junto al *selenio*. El tenor en minerales resulta muy útil en el sistema músculo-esquelético *(calcio),* trabajo intelectual *(fósforo)* y como regenerador de piel y sistema nervioso *(azufre)* (Ip C & Lisk D., 1994).

La *quercetina*, por otra parte, demostró reducir las señales de estrés oxidativo en el hipotálamo de ratas sometidas a nado forzado (Haleagrahara N. et al., 2009); así como reducción en la pérdida de calcio en huesos de ratas ovariectomizadas (Tsuji M. et al., 2009). En ratas sometidas a hiperuricemia experimental con oxonato de potasio intraperitonial, el suministro de cebolla por vía oral (3,5-7 mg/kg) a lo largo de siete días redujo significativamente los altos niveles de ácido úrico, disminuyendo en forma paralela la actividad de las enzimas xantina-deshidrogenasa y xantina-oxidasa, normalmente involucradas en dicho cuadro. Si bien la potencia farmacológica fue inferior a la demostrada por allopurinol, lo importante de este hallazgo es precisamente el procurar descender las dosis de dicho fármaco en los tratamientos dada la alta incidencia de efectos adversos que presenta (Haidar F. et al., 2008).



Respecto a las propiedades de la *alicina* (ver monografía del *ajo),* se puede inferir que de los estudios realizados *in vitro* y en animales se han constatado acciones antimicrobianas, hipolipemiantes, antitrombóticas, antioxidantes, antitumorales e hipoglucemiantes. Su contenido en la *cebolla* se reitera, es menor que en el *ajo* (Lawson L., 1996). A nivel de circulación cerebral, el extracto metanólico de cebolla demostró efectos neuroprotectores frente a isquemia (y posterior reperfusión) provocada en ratas por oclusión carotídea bilateral durante 10 minutos. El extracto elaborado con el bulbo fue dado previamente a la oclusión en dosis de 100-200 mg/kg (Shri R. et al., 2008).

A nivel prostático, un estudio multicéntrico efectuado en Italia (n= 1361) demostró que quienes consumín regularmente ajo y cebolla mostraban cifras menores de incidencia de hiperplasia benigna prostática (Galeone C. et al., 2007). A nivel oftálmico se pudo comprobar que la instilación de una gota de jugo de cebolla (al 50%) cada 8 horas durante dos semanas en ojos de ratas, evita la inducción de cataratas por inyección de selenita de sodio subcutánea (Javadzadeh A. et al., 2009).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales

Estudios de toxicidad aguda sobre 18 gatos determinaron que la administración por vía oral de extractos de bulbos de *cebolla* en dosis de 1k/día durante 5 días, la aparición de taquicardia, anorexia, inyección conjuntival, anemia hemolítica, hemoglobinuria, leucocitosis y colapso cardiovascular. En 17 de los casos los síntomas cedieron al suspender la medicación; y sólo un caso resultó fatal (Verhoeff J. *et al*., 1985). El suministro del extracto acuoso de *cebolla* a ratas por vía oral o peritoneal en dosis de 50 mg/k produjo muy leves modificaciones tisulares en hígado y pulmón, respecto al grupo control. En cambio en altas dosis (500 mg/k) produjo cambios histológicos importantes, siendo la forma de administración intraperitoneal la más dañina, generando un 25% de mortandad en el grupo tratado (Thomson M. *et al*., 1998). La administración del mismo extracto en dosis de 100 mg/k por vía oral en ratones no demostró señales de genotoxicidad (Al Bekairi A. *et al*., 1991).

Un estudio más reciente tampoco halló señales de genotoxicidad con extractos de cebolla (Roldán Marín E. et al., 2009). Los estudios de mutagenicidad efectuados en el test de *Salmonella typhimurium* TA98 y TA102 resultaron negativos, siendo su CL_{50} inferior a 1000 μg/ml (Mahmoud I. *et al*., 1992).

Estudios en Humanos
El consumo de *cebolla* en forma fresca o a través de extractos por lo general es bien tolerada. Cuando se ingieran *cebollas* crudas, conviene hacerlo recién cortadas, ya que el estacionamiento por largo tiempo hace que el contacto con el aire las oxide y las pueda tornar nocivas. Las dosis recomendadas para tratamientos convencionales con extractos elaborados con bulbos de *cebolla,* es de 1 g/día en estado seco y de 2 g/día para el extracto fluido, según la farmacopea china. De acuerdo a algunas observaciones clínicas, un consumo de *cebolla* muy prolongado puede conducir a la anemia (Morton J., 1981).
Ante la posibilidad de consumos muy prolongados debe tenerse en cuenta que la dosis máxima diaria de *difenilamina* no debe superar los 0,035 g (Blumenthal M. *et al*., 2000). Se han detectado algunos casos de dermatitis de contacto, reacciones alérgicas o anafilácticas (asma, rinoconjuntivitis, urticaria) durante la manipulación o consumo de *cebollas* (Valdiviesq R. *et al.,* 1994; Arena A. *et al*., 2000; Asero R. *et al*., 2001). Algunos casos de úlcera corneal han sido detectados en el sur de Taiwan en cosechadores que han sufrido la entrada de partículas del bulbo dentro de los ojos (Hwang Y. *et al*., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No han sido señaladas. Se deberá consumir con precaución en casos de gastritis.

INTRACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración de importantes cantidades de *cebolla* pueden interferir con tratamientos anticoagulantes (Alonso J., 1998).

STATUS LEGAL

En forma comestible la *cebolla* forma parte de los Códigos Alimentarios de todo el mundo. En forma medicinal está registrado por el Ministerio de Sanidad de Cuba y por la Farmacopea de la República Popular de China (contempla además a otras especies como *Allium macrostemom* Bge), recomendándose en casos de angor pectoris, resfríos, gripe, disnea, tenesmo anal o vesical y disenterías (Tu G., 1992; García González M., 2000). En EE.UU está incorporada al listado GRAS (seguro para consumo humano), figurando además en la Farmacopea Homeopática, como producto OTC clase C. La Comisión E de Monografías de Alemania ha registrado a la *cebolla* dentro del grupo de especies aprobadas para uso medicinal, indicándose en casos de pérdida de apetito y prevención de arteriosclerosis. Estos usos están sustentados por la O.M.S (Leung A. & Foster S., 1996; Blumenthal M. *et al*., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

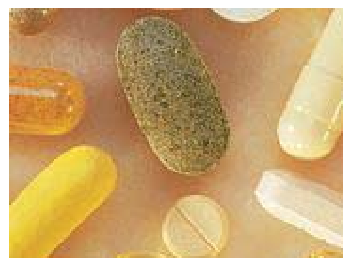
La aplicación del bulbo (macerado en agua) o del jugo fresco de *cebolla* son empleados popularmente a efectos de obtener propiedades antibióticas, diuréticas, expectorantes, hipoglucemiantes, antiprostáticas y antiespasmódicas.

Tanto en Haití como en República Dominicana se emplea la maceración del bulbo, por vía oral, en el tratamiento de neumopatías. En la India es empleado, además de los usos comunes, como afrodisíaco. Una forma de prepararlo es a partir de la decocción al 5% administrándose 3 tazas al día.
Es muy recomendado en procesos de infección intestinal, estreñimiento e inapetencia. Su paso por los riñones, antes de ser eliminado, estimula la diuresis por lo que se lo emplea como diurético y antiedematoso. Tanto el zumo como las rodajas del bulbo, aplicados localmente, se emplean para el tratamiento del acné, cicatrización de heridas, picaduras de insectos, forúnculos, sabañones y para fomentar el crecimiento capilar.



En Perú combaten los callos aplicando una *cebolla* cruda cortada en rodajas con un poco de vinagre sobre un recipiente, dejando hervir. Cuando esté tibia, se exprime la pulpa para recolectar el jugo, el cual se aplica en forma de compresas con una gasa sobre los callos. En ciertas comunidades sudamericanas se prepara un jarabe con el zumo de *cebolla,* para ser ingerido en casos de anginas y faringitis. Asimismo, se recomienda masticar *cebolla* durante cinco minutos a efectos de prevenir infecciones orofaríngeas.
En Ecuador y Perú combaten los refriados y las alergias bronquiales haciendo ingerir la decocción de una rodaja de *cebolla* con leche y miel, bebiendo la infusión antes de acostarse. Su consumo junto con lechuga en ensaladas por la noche lo recomiendan paracombatir el insomnio. El zumo por vía oral es reputado como un excelente digestivo, antiflatulento, expectorante y antiparasitario. En Marruecos mastican cebollas crudas varias veces al día para combatir estomatitis y aftas bucales. En los lugares donde hayan picado insectos es costumbre marroquí friccionar la zona con cebollas. En Camerún emplean la decocción (200 g de bulbos finamente cortados en 1 litro de agua) en casos de hipertensión arterial y en enfermedades de trasmisión sexual.

FORMAS GALÉNICAS



- ***Decocción:*** Al 5%. Se administran 1-4 tazas diarias.
- ***Extracto seco (10:1):***: Se administran 0,5-1 g/día.
- ***Tintura (1:10):*** Se administran 20 a 40 gotas, 1-3 v/día.
- ***Decocción:*** Al 5%, se administran 1-4 tazas al día.
- ***Extracto fluido:*** (1 g= 54 gotas): 20-35 gotas tres veces al día.
- ***Jugo:*** 1 cucharada (5 ml) de jugo fresco exprimido del bulbo, 3-4 veces al día.
- ***Jarabe:*** Se prepara con 10 g del extracto fluido, 10 g de glicerina, alcohol de 96°, jarabe simple c.s.p. 100 g. Se administran 2-3 cucharadas diarias.
- ***Enolado Melífluo:*** Se prepara con 30 g de extracto fluido, 10 g de miel y 60 g de vino blanco. Se administran 2-3 cucharadas diarias.

USOS CULINARIOS

La *cebolla* puede ingerirse asada, guisada, salteada o cruda. Si se asa a fuego lento se endulza y se torna meloza. Sin embargo, hay que tener en cuenta que durante la cocción se reduce a la mitad el contenido en hidratos de carbono, proteínas y vitaminas.
Los azúcares almacenados en el bulbo son responsables del oscurecimiento o doramiento que sufre el vegetal cuando se la fríe o coce. El propio calor esteriliza ciertas enzimas como las *diastasas* y *oxidasas* neutralizando su alcalinidad y haciendo más tolerable su digestión. Para atenuar el aroma intenso se colocan las *cebollas* en agua fría o 1/4 de hora en el congelador. El enfriar la *cebolla* hace disminuir la volatibilidad del factor lacrimógeno. Mientras se pela o corta la *cebolla* conviene hacerlo abriendo un grifo con agua, ya que el factor lacrimógeno es hidrosoluble siendo así arrastrado (Block E., 1998).



CURIOSIDADES

- Los sacerdotes egipcios convirtieron a la *cebolla* en planta sagrada, llegando a prohibir su consumo por parte de la plebe. Alegaban que quienes la consumieran tendrían intensas crisis de llanto, despertando un hambre y sed intensas por su acto. Asimismo, estaba prohibida en determinadas fiestas debido a que las lágrimas que produce podían empañar el carácter festivo de las mismas. Por otra parte fueron prohibidas en los días de ayuno por su carácter orexígeno.

- Los historiadores norteamericanos cuentan que su primer presidente, George Washington, trataba sus continuos resfriados ingiriendo una cebolla asada caliente antes de acostarse.

- La fama de especie afrodisíaca hizo que el sultán marroquí Muley Ismail (1672-1727), para poder complacer a todo su séquito de esposas, hiciese preparar todos sus platos con cebollas.

Referencias

- Abou M. and Shier W.: A simplified plaque reducting assay for antiviral agents from plants*. J. Nat. Prod*. 53 (2): 340-4. (1990).
- Al Bekairi A.; Qureshi S and Shah A.: Toxicity studies on *Allium cepa*, its effect on estradiol treated mice and on epididymal spermatozoa*. Fitoterapia*. 62 (4): 301-5 (1991).
- Ali M.; Afzal M.; Hassan R.: Comparative study of the in vitro synthesis of prostaglandins and thromboxanes in plants belonging to Liliaceae family*. Gen. Pharmacol*. 21 (3): 273-6 (1990).
- Alonso J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Corpus Ed. Bs Aires. 1ª Reimpresión (2007).
- Arena A.; Cislaghi C. and Falagiani P.: Anaphylactic reaction to the ingestion of raw onion. A case report. *Allergol Immunopathol*. 28 (5): 287-9 (2000).
- Ariga T. and Kase H.: Composition of essential oils of the genus Allium and their inhibitory effect on platelet aggregation. *Bull. Coll. Agric. Veter. Med*. 43: 170-5 (1986).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.*Masson Ed.. España. 3ª Ed. (1998).
- Asero R.; Mistrello G.; Roncarolo D. and Amato S.: A case of onion allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 108 (2): 309-10 (2001).
- Atal C.; Kapur B.: *Cultivation and Utilization of Aromatic Plants.* Pp. 815. Jammu-Tawi. Reg. Res. Lab.(1982).
- Augusti K.; Benaim M.; Dewar H.; Virden R.: Partial identification of the fibrinolytic activators in onion. *Atherosclerosis*. 21(3): 409-16 (1975).

- Augusti K., Arathy S., Asha R, Ramakrishanan J, Zaira J, Lekha V, Smitha S, Vijayasree V.: A comparative study on the beneficial effects of garlic *(Allium sativum* Linn), amla *(Emblica officinalis* Gaertn)and onion *(Allium cepa* Linn) on the hyperlipidemia induced by butter fat and beef fat in rats. *Indian J Exp Biol* 39(8):760-6 (2001).
- Block E.: Química del ajo y la cebolla. Temas. *Investigación y Ciencia*. 14: 98-104 (1998).
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.*: Herbal Medicines. Expanded German Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).
- Bordia A.; Verma S.; Vyas A.; Khabya B.; Rathore A.; Bhu N. and Bedi H.: Effect of essential oil of onion and garlic on experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*. 26: 379-86 (1977).
- Briggs W.; Folts J.; Osman H. and Goldman I.: Administration of raw onion inhibits platelet-mediated thrombosis in dogs. *J. Nutr*. 131 (10): 2619-22 (2001).
- Cabezón Martín M.: Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí. Edit. Noesis. España. (1997).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Univ. San Carlos de Guatemala. Edit. Universitaria (1996).
- Chu Y., Sun J., Wu X., Liu R.: Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables. *J Agric Food Chem* 50(23):6910-6 (2002).
- Dorant E.; Van den Brandt P. and Goldbohm R.: A prospective cohort study on Allium vegetable consumption garlic suplement use and the risk of lung carcinoma in The Netherland*. Cancer Res*. 54 (23): 6148-53 (1994).
- Dorant E.; Van de Brandt P.; Goldbohm R. and Sturmans F.: Consumption of onions and a reduced risk of stomach carcinoma. *Gastroenterology.* 110 (1): 12-.20 (1996).
- Dorsch W. and Wagner H.: New antiasthmatic drigs from traditional medicine*. Int. Arch. Allergy Appl. Inmunol*. 94 (1/2): 262-5 (1991).
- Dwivedi C.; Rohlfs S.; Jarvis D. *et al*.: Chemoprevention of chemically induced skin tumor development by diallyl sulfide and diallyl disulfide*. Pharmacol. Res*. 9 (12): 1668-70 (1992).
- Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr*. 137(11):2405-11 (2007).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzche D. and Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos.* Edit. Integral. 3ª Edición. España. (1994).
- Elnima E.; Ahmed S.; Mekkawi A. *et al*.: The antimicrobial activity of garlic and onion extracts*. Pharmazie.* 38 (11): 747-8 (1983).
- Ernst E.: Can Allium vegetables prevent cancer?. *Phytomedicine*. 4: 79-83 (1997).
- Galeone C, Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C. Onion and garlic intake and the odds of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 70(4):672-6 (2007).
- Gamal A. Alliuocide G, a new flavonoid with potent α-amylase inhibitory activity from *Allium cepa* L. *Arkivoc* 11: 202-9.
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED.(2000).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña.* Edit. TRAMIL VII. Enda-Caribe, Santo Domingo. (1996).
- Goldman I.; Kopelberg M.; Debaene J.; Schwartz B.: Antiplatelet activity in onion *(Allium cepa)* is sulfur dependent. *Thromb. Haemost*. 76 (3): 450-2 (1996).
- Goodman L. and Gilmann A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Ed. Panamericana. 8ª Ed. (1991).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with pest-control properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Griffiths G, Trueman L, Crowther T, Thomas B, Smith B. Onions--a global benefit to health. *Phytother Res* 16(7):603-15 (2002).
- Grover J., Yadav S, Vats V.: Medicinal plants of India with anti-diabetic potential*. J Ethnopharmacol* 81(1):81-100 (2002).
- Haidari F, Rashidi MR, Keshavarz SA, Mahboob SA, Eshraghian MR, Shahi MM. Effects of onion on serum uric acid levels and hepatic xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase activities in hyperuricemic rats. *Pak J Biol Sci.* 11(14):1779-84 (2008).
- Haleagrahara N, Radhakrishnan A, Lee N, Kumar P. Flavonoid quercetin protects against swimming stress-induced changes in oxidative biomarkers in the hypothalamus of rats. *Eur J Pharmacol*. Sep 8. [Epub ahead of print] (2009).
- Helen A.; Krishnakumar K.; Vijayammal P. and Augusti K.: Antioxidant effect of onion oil on the damages induced by nicotine in rats as compared to alpha-tocopherol. *Toxicol. Lett.* 116 (1-2): 61-8 (2000).

- Hostettmann K. and Lea P.: *Biologically active natural products.* Oxford Science Public. Oxford. (1987).
- Hwang Y., Chou E., Chang C., Chen C., Ho C., Chou C., Lee Z., Tseng C.: Suspended onion particles and potential corneal injury in onion harvesters. *Arch Environ Health* 57 (1): 78-84 (2002).
- Ip C. and Lisk D.: Characterization of tissue selenium profiles and anticarcinogenic responses in rats fed natural sources of selenium rich products: garlic, onion and Brazil nut. *Carcinogenesis*. 15 (4): 573- 6 (1994).
- Jackson B.and Shelton A.: Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol. Surg*. 25 (4): 267-9 (1999).
- Jain R.; Sachdev K.: A note on hypoglycemic action of onion in diabetes. *Current Medical Practice*. 15: 901-2 (1971).
- Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A, Bonyadi S, Rashidi MR, Mesgari M, Rashtchizadeh N, Argani H. Preventive effect of onion juice on selenite-induced experimental cataract. *Indian J Ophthalmol.* 57(3):185-9 (2009).
- Johri R. *et al*.: Effect of quercetin and Albizzia saponins on rat mast cell. *Indian J. Physiol Pharmacol.* 29 (1): 43-46. (1985).
- Jung Y., Kim M., Lee S., Baik E., Park S., Moon C.: Antithrombotic effect of onion in streptozotocin-induced diabetic rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66 (4):453-8 (2002).
- Kaiser P. Youssouf MS, Tasduq SA, Singh S, Sharma SC, Singh GD, Gupta VK, Gupta BD, Johri RK. Anti-allergic effects of herbal product from *Allium cepa* (bulb). *J Med Food.* 12(2):374-82 (2009).
- Kale A, Gawande S, Kotwal S, Netke S, Roomi W, Ivanov V, Niedzwiecki A, Rath M. Studies on the effects of oral administration of nutrient mixture, quercetin and red onions on the bioavailability of epigallocatechin gallate from green tea extract. *Phytother Res.* Jul 7. Epub ahead of print (2009).
- Kalus U.; Pindur G.; Jung F.; Mayer B.; Radtke H.; Bachmann K.; Mrowietz C.; Koscielny J. and Kiesewetter H.: Influence of the onion as an essential ingredient of the Mediterranean diet on arterial blood pressure and blood fluidity. *Arzneimittelforschung*. 50 (9): 795-801 (2000).
- Khaki A, Fathiazad F, Nouri M, Khaki AA, Khamenehi HJ, Hamadeh M. Evaluation of androgenic activity of allium cepa on spermatogenesis in the rat. *Folia Morphol (Warsz).* 68(1):45-51 (2009).
- Kim G., Lee M., Park I.: Acid and heat stability of the anticoagulative activity of an onion extract. *Biosci Biotechnol Biochem* 66 (4):859-61 (2002).
- Kim J.: Anti-bacterial action of onion extracts against oral pathogenic bacteria. *J. Nihon Univ. Sch. Dent*. 39 (3): 136-41 (1997).
- Kumari K.; Augusti K.: Antidiabetic effects of S-methylcistein sulphoxide on alloxan diabetes. *Planta Med*. 61 (1): 72-4 (1995).
- Lata S.; Saxena K.; Bhasin V. *et al*.: Beneficial effects of *Allium sativum, Allium cepa* and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis*. J. Postgr. Med*. 37 (3): 132-5 (1991).
- Lawson L.: Garlic: The Science and Therapeutic Application of *Allium sativum* L. and Related Species. Will. and Wilkins Ed. (1996).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Ed. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Louria D. *et al*.: Onion extract in treatment of hypertension and hyperlipidemia: A preliminary communication. *Curr. Ther. Res*. 37 (1): 127-31 (1985).
- Mahmoud I.; Alkofani A. and Abdelaziz A.: Mutagenic and toxic of several spices and some jordanian medicinal plants. *Int. J. Pharmacogn*. 30 (2): 81-5 (1992).
- Mantawy M.: Potential effect of *Allium cepa* and *Allium sativum* on haemolymph of *Biomphalaria alexandrina*, the intermediate host of *Schistosoma mansoni. J. Egypt. Soc. Parasitol*. 31 (3): 711-23 (2001).
- Martínez Alfaro N.: La cebolla. *Fitomédica*. 3: 69-71.(1996).
- Mathew P. and Augusti K.: Hypoglycemic effects of onion on diabetes mellitus. A preliminary report. *Indian J. Phisiol. Pharmacol*. 19: 213 (1975).
- Miller J.; Harris M. and Breznak J.: Search for potent attractants of onion flies*. J. Chem. Ecol*. 10 (10): 1477- 88 (1984).
- Moon C.; Jung Y.; Kim M.; Lee S.; Baik E. and Park S.: Mechanism for antiplatelet effect of onion. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids*. 62 (5): 277-83 (2000).
- Morton J.: *Atlas of Medicinal Plants of Middle America*. Pp. 1420. Sprinfield. Charles C. Tomas. Ed. (1981).

- Naseri MK, Arabian M, Badavi M, Ahangarpour A. Vasorelaxant and hypotensive effects of Allium cepa peel hydroalcoholic extract in rat. *Pak J Biol Sci.* 11(12):1569-75 (2008).
- Ola-Mudathir KF, Suru SM, Fafunso MA, Obioha UE, Faremi TY. Protective roles of onion and garlic extracts on cadmium-induced changes in sperm characteristics and testicular oxidative damage in rats. *Food Chem Toxicol.* 46(12):3604-11 (2008).
- Noumi E.; Houngue F. and Lontsi D.: Traditional medicines in primary health care: plants used for the treatment of hypertension in Bafia, Cameroon. *Fitoterapia*. 70 (2): 134-9 (1999).
- OMS: *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. Bulbus Alii cepae. Ginebre, Swiss (2000).
- O'Reilly J.; Mallet A.; McAnlis G.; Young I.; Halliwell B.; Sanders T. and Wiseman H.: Consumption of flavonoids in onions and black tea: lack of effect on F2-isoprostanes and autoantibodies to oxidized LDL in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (6): 1040-4 (2001).
- Ortega Mata M.: Alimentación y Cáncer. *Anales Real Academia Española de Farmacia*. 60: 5 - 62. (1994).
- Perchellet J.; Perchellet E. and Belman S.: Inhibition of DMBA induced mouse skin tumorigenesis by garlic oil and inhibition of two tumor promotion stages by garlic and onion oils. *Nutr. Cancer.* 14 (3/4): 183-193. (1990).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. España. 1ª Ed. (1995).
- Planter: *Obtención y aprovechamiento de extractos vegetales de la flora salvadoreña*. Univ. de El Salvador. (1989).
- Roldán-Marín E, Krath BN, Poulsen M, Binderup ML, Nielsen TH, Hansen M, Barri T, Langkilde S, Pilar Cano M, Sánchez-Moreno C, Dragsted LO. Effects of an onion by-product on bioactivity and safety markers in healthy rats. *Br J Nutr.* Aug 17:1-9. Epub ahead of print. (2009).
- Schauenberg P. and Paris F.: Guía de las Plantas Medicinales. Edit. Omega S. A. Barcelona. 4ª Ed. (1980).
- Sebastian K.; Zacharias N.; Philip B. and Augusti K.: The hipolipidemic effect of *Allium cepa* in sucrose fed rabbits. *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 23 (1): 27-30 (1979).
- Seki T.; Tsuji K.; Hayato Y.; Moritomo T. and Ariga T.: Garlic and onion oils inhibit proliferation and induce differentiation of HL-60 cells. *Cancer Lett*. 160 (1): 29-35 (2000).
- Sharquie K., Al-Obaidi H.: Onion juice *(Allium cepa* L.), a new topical treatment for alopecia areata. *J Dermatol* 29(6):343-6 (2002).
- Sharma K.: Efecto hipocolesterolemiante de la cebolla en regímenes hipergrasos. En: *El colesterol y su control natural.* Artigas García J. *Medicina Holística*. 6 (1): 46-9 (1987).
- Sheela C.; Kumud K. and Augusti K.: Antidiabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino - acids in rats *Planta Med* 61 (4): 356-7. (1994).
- Shri R, Singh Bora K. Neuroprotective effect of methanolic extracts of *Allium cepa* on ischemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Fitoterapia.* 79(2):86-96 (2008)
- Singh BN, Singh BR, Singh RL, Prakash D, Singh DP, Sarma BK, Upadhyay G, Singh HB. Polyphenolics from various extracts/fractions of red onion *(Allium cepa)* peel with potential antioxidant and antimutagenic activities. *Food Chem Toxicol.* Feb 10. Epub ahead of print (2009).
- Srivastava K.: Onion exerts antiaggregatory effects by altering arachidonic acid metabolism in platelets. *Prostaglandins Leukotr*. *Med*. 24 (1): 43-50 (1986).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega S. A. España. (1981).
- Teyssier C.; Amiot M.; Mondy N.; Auger J.; Kahane R. and Siess M.: Effect of onion consumption by rats on hepatic drug-metabolizing enzymes. *Food Chem Toxicol*. 39 (10): 981-7 (2001).
- Thomson M.; Alnaqeeb M.; Bordia T.; Al-Hassan J.; Afzal M. and Ali M.: Effects of aqueous extract of onion on the liver and lung of rats. *J. Ethnopharmacol*. 61: 91-9 (1998).
- Thomson M.; Mustafa T. and Ali M.: Thromboxane-B2 levels in serum of rabbits receiving a single intravenous dose of aqueous extract of garlic and onion. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 63 (4): 217-21 (2000).
- Tsuji M, Yamamoto H, Sato T, Mizuha Y, Kawai Y, Taketani Y, Kato S, Terao J, Inakuma T, Takeda E. Dietary quercetin inhibits bone loss without effect on the uterus in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab.* Jun 4. Epub ahead of print (2009).
- Tu G.: *Pharmacopeia of the People's Republic of China*. English Edition. Beijing. (1992).
- Upreti R.; Ahmad S.; Shukla S. and Kidwai A.: Experimental anorexigenic effect of a membrane proteoglycan isolated from plants. *J.Ethnopharmacol*. 42: 53-61 (1994).
- Valdiviesq R.; Subiza J.; Varela-Lozada S.; Cabrera M. et al.: Bronchail asthma, rhinoconjunctivitis and contact dermatitis caused by onion. *J. Allerg Clin. Inmunol*. 94: 928-30 (1994).
- Verhoeff J.; Hajer R. and Van den Ingh T.: Onion poisoning of young cattle. *Veterinary Rec*. 117 (19): 497- 8 (1985).

- Wagner H.; Dorsch W.; Bayer T. *et al*.: Antiasthmatic effects of onions. *Prostagl Leukot. Essen Fatty Acids*. 39 (1): 59-62 (1990).
- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A.; Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-*0*-tetradecanoilphorbol-13-acetate-induced ear edema in mice. *Phytother. Res*. 7: 185-9 (1993).
- You W.: A study on the relationship between consumption of Allium vegetables and gastric cancer. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih.* 22 (6): 321-3 (1988).
- Yu CS, Lai KC, Yang JS, Chiang JH, Lu CC, Wu CL, Lin JP, Liao CL, Tang NY, Wood WG, Chung JG. Quercetin inhibited murine leukemia WEHI-3 cells in vivo and promoted immune response. *Phytother Res.* May 18. Epub ahead of print (2009).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: CHÍA



Nombre Científico: *Salvia hispanica* L.

Familia: ***Lamiáceas.***

Nombres Populares:

Español: *chía*
Portugués: *chia*
Inglés: *chia*
Otros: *chia (italiano, alemán, francés).*

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, de hasta 1 metro de altura; presentando hojas opuestas, de 4 a 8 cm de largo y 3 a 5 de ancho. Las flores son hermafroditas, purpúreas a blancas, y aparecen en ramilletes terminales. La floración ocurre en los meses de verano, luego de lo cual desarrollan un fruto en forma de aqueno indehiscente. La semilla, ovalada, plana y lustrosa, mide 2 mm de largo por 1,5 de ancho, siendo de color pardogrisáceo a rojizo, con manchas irregulares en su superficie. Tienen similtud con las semillas de sésamo.

HÁBITAT

Nativa de las áreas montañosas que se extienden desde el oeste central de México hasta el norte de Guatemala. En la actualidad, las mayores plantaciones se encuentran en el norte Argentino (Provincia de Salta) y en Bolivia (Ayerza R (h)., 1996).
Sus hojas, al contener un alto nivel de aceites esenciales, le sirven a la planta como repelente de insectos, gracias a lo cual se evita la necesidad de utilizar químicos para proteger los cultivos.

HISTORIA

La chía, junto con el maíz y los porotos, ha sido un alimento fundamental de la dieta de muchas civilizaciones precolombinas de América. El desarrollo del cultivo de chía tuvo un gran auge en México prehispánico, hasta que se vió interrumpido en el siglo XVI, cuando los conquistadores invadieron América. La chía fue perseguida hasta casi su extinción por considerársela sacrílega, debido a que constituía el principal elemento de las ceremonias religiosas dedicadas a los dioses aztecas.

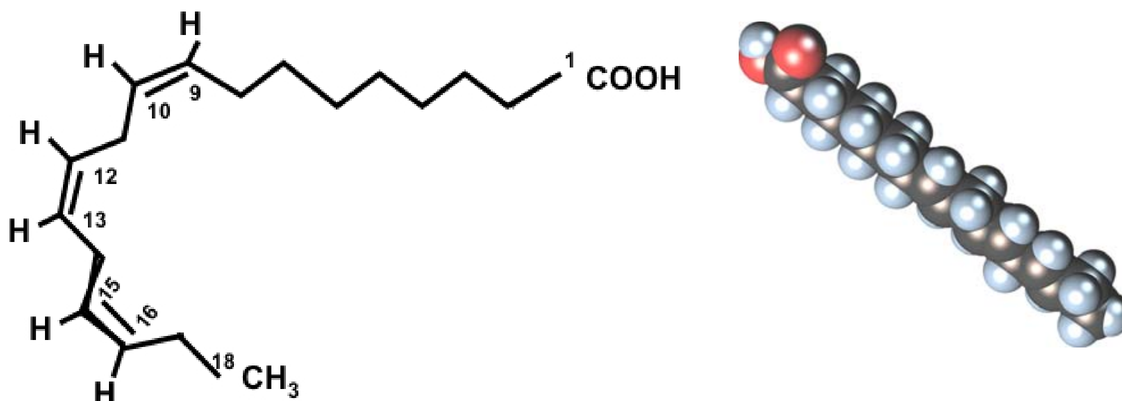
Su cultivo era probablemente el tercero en importancia económica, superado sólo por el maíz (*Zea mays*) y el frijol (*Phaseolus vulgaris*). Los aztecas imponían a sus pueblos determinados tributos o impuestos que podían alcanzar hasta 15.000 toneladas anuales.



Asimismo, se empleaba como alimento de ofrenda a los dioses, y como oleaginosa para producir un aceite que servía de base para pinturas corporales y decorativas. Se ofrendaban brotes de chía a Chicometóatl, la diosa del maíz, durante la fiesta de la veintena de Hueytozoztli.En otra de las veintenas (la de Hueytecuílhulhuitl), se preparaba pinole (un tipo de dulce) de semillas de chía tostadas hasta llenar una embarcación, que se hacía flotar entre los asistentes, para que comieran de ella hasta agotarle.
A su vez, los purépecha de Michoacán empleaban el pinole para fabricar unos pequeños tamales también para ofrendar a los muertos. Con el tiempo la chía fue desplazada por los cereales aportados por los españoles, y su cultivo desapareció durante las colonias; sobreviviendo únicamente en áreas montañosas aisladas de México y Guatemala.
El mayor centro productor de México está en Acatic, Jalisco, de donde se exportan cantidades crecientes a Japón, Estados Unidos y Europa (Wikipedia, 2009).

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La Chia está constituida principalmente por aceites (32-39%), poseyendo alrededor de un 20% de proteínas, además de calcio, hierro, fibra dietética y antioxidantes (ver Tabla 1). Es reconocida como una de las mayores fuentes vegetales de Omega 3. El aceite de Chía se obtiene de un único y primer prensado en frío, proceso que garantiza la máxima naturalidad y calidad.
De todas las materias primas utilizadas para obtener aceites Omega-3, sólo el lino *(Linum usitatissimum* L.) y la chía *(Salvia hispanica* L.) tienen su origen en cultivos agrícolas. Ambas son especies vegetales con la mayor concentración de ácido graso **alfa-linolénico** omega-3 conocida hasta la fecha. Las otras dos fuentes disponibles son de origen marino: las algas y el aceite/harina de pescado. Ambas fuentes contienen ácidos grasas omega-3 de cadena larga, DHA, y DHA y EPA respectivamente. Al comparar la composición del aceite de las cuatro fuentes, se puede ver que las terrestres tienen un contenido mucho mayor de omega-3, que las de origen marino.



Estructuras química y espacial del ácido alfa-linolénico

A favor de la Chía respecto al lino, se puede decir que la restricción de la semilla de lino en el uso humano y animal se debe principalmente a la presencia de cianoglicósidos tóxicos (linamarina) y a factores antagónicos de la vitamina B6. Algunos informes demuestran que los niveles bajos de vitamina B6 en sangre están asociados a un riesgo creciente de enfermedad coronaria y apoplejía, entre los que cuentan incrementos en el tenor de homocisteína en sangre (American Heart Association, 1999).

COMPOSICIÓN ALIMENTARIA

Tabla 1 - Informe Nutricional de la semilla de Chía (Infochía, 2009)

INFORMACION NUTRICIONAL		
25 grs. (porción) de semilla de Chia contienen:		% DEL VALOR DIARIO*
Calorías	113,00	-
Calorías prov. de la materia grasa	76,00	-
Proteínas	4,7 gr.	-
Ac. Grasos Omega-3	4,6 gr.	-
Lípidos total	8,4 gr.	13,0
Lípidos Saturados	0,7 gr.	3,5
Fibra Dietaria	4,5 gr.	18,0
Colesterol	0 mg.	0,0
Sodio	0 mg.	0,0
Calcio	179 mg.	22,0
Hierro	12,2 mg.	68,0
Magnesio	117 mg.	28,0
Manganeso	1,46 mg.	64,0
Zinc	0,93 mg.	6,0
Fósforo	231 mg.	33,0
Cobre	0,61 mg.	31,0
Molibdeno	0,95 mg.	67,0
Vitamina A	176 ug.	22,0
Tiamina (B1)	0,36 mg.	26,0
Niacina	2,1 mg.	12,0
Riboflavina	0,06 mg.	4,0

*Dosis diaria recomendada por Resolución GMC MERCOSUR 018/94

El ácido alfa-linolénico constituye el 60% de los ácidos grasos totales de la Chia, convirtiendo a este producto en una fuente muy importante de nuestra dieta. (Tabla 2).

Tabla 2 – Contenido de ácido alfa-linoléico en aceites vegetales tradicionales (Infochía, 2009)

ACIDO ALFA-LINOLENICO COMO % DEL TOTAL DE ACIDOS GRASOS	
Aceite de Chia	> 60
Aceite de Linaza	57,0
Aceite de Canola	11,0
Aceite de Soja	8,0

El aceite de chia posee ventajas adicionales debido a su bajo contenido en ácidos grasos saturados, en comparación con otros aceites vegetales, y a la presencia de antioxidantes naturales que estabilizan los ácidos grasos Omega-3 evitando su oxidación. (Tabla 3).

Tabla 3 – Contenido de ácidos grasos en el aceite de Chía (Infochia, 2009)

ACIDO GRASO	CONCENTRACION EN %
Acido Palmítico 16:0	6,9
Acido Esteárico 18:0	2,8
Acido Oleico 18:1	6,7
Acido Linoleico 18:2	19
Acido Linolénico 18:3	> 60

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Actividad Cardiovascular

Muchos de los factores de riesgo implicados en la enfermedad cardiovascular se relacionan directamente con los hábitos dietarios, por lo tanto, una alimentación correctamente equilibrada podría ayudar a retrasar los primeros síntomas de la enfermedad y por ende, la edad de inicio de un eventual tratamiento farmacológico (De Longeril V. et al., 1999).



La dieta tipo occidental proporciona un exceso de grasas saturadas y de ácidos grasos Omega-6, sin cubrir adecuadamente con los requisitos para los ácidos grasos Omega-3. Por esto es que debe suplementarse la ingesta de estos últimos, reduciendo el consumo de los primeros (Albert C, 2002).

El aceite de chía caracteriza por presenta un alto contenido en ácido alfa-linolénico que actúa como sustrato para la formación de DHA y EPA (ver módulos de ácidos grasos Omega) confiriéndole la propiedad de reducir el riesgo cardiovascular. En 1995, las investigaciones patrocinadas por el Australian National Health and Medical Research Council demostraron que

un mayor contenido de ácido alfa-linolénico en la dieta aumenta el contenido de EPA en los tejidos humanos en forma predecible, determinando una relación lineal entre la incorporación de ácido graso alfa-linolénico de origen vegetal y la concentración de EPA en el plasma y en los fosfolípidos de las membranas celulares (De Caterina R. et al., 2000).

Desde el punto de vista de las enfermedades cardiovasculares, las fuentes terrestres de Omega-3 muestran una ventaja muy importante sobre las fuentes de algas y pescado, debido a que contienen una cantidad de ácidos grasos saturados (miristico, palmítico y esteárico) significativamente inferior. El aceite de chía tiene un contenido de ácidos grasos saturados 2,8 y 5,1 veces menor que el aceite de menhaden (especie de róbalo) y de algas respectivamente. Además, el ácido graso esteárico no es considerado hipercolesterolémico o mucho menos hipercolesterolémico que el palmítico y el mirítico y al comparar sólo e1 contenido total de estos dos ú1timos ácidos grasos, la chía tiene 3,3 y 7,1 veces menos cantidad que el aceite de menhaden y el de algas respectivamente (Hu F. et al., 2002).

Otra consideración importante acerca de los aceites de pescado es que contienen colesterol puesto que son productos animales. Las cantidades varían con las especies. Por ejemplo, el contenido de colesterol para 100 gramos de aceite de sardina es de 710 mg; de aceite de salmón 485 mg; de aceite de menhaden, 521 mg; de aceite de arenque 766 mg y de aceite de hígado de bacalao 570 mg. Esto es importante, considerando que la chía, el lino y las algas no contienen colesterol porque son especies vegetales.

Veamos a continuación, un resumen de los efectos cardioprotectores de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 (Infochía, 2009):

EFECTOS CARDIOPROTECTORES DE AGPI OMEGA-3
>> Reducción de arritmias ventriculares (a través del enriquecimiento de lípidos cardíacos EPA y DHA).
>> Aumento de la variabilidad del ritmo cardíaco (posiblemente aumentado el tono parasimpático, alterado niveles de citoquinas).
>> Efecto antitrombótico y otras acciones sobre el sistema hemostático (reducción de la reactividad plaquetaria, aumento moderado del tiempo de sangría, reducción de la viscosidad plasmática).
>> Disminución de los niveles de lípidos (triglicéridos y VLDL en ayuno, acompañados a menudo por una elevación moderada del colesterol HDL y atenuación de la respuesta post prandial de triglicéridos).
>> Mejora de la relajación endotelial (vasodilatación mediada por óxido nítrico).
>> Efecto inhibitorio sobre ateroesclerosis e inflamación (por la inhibición de la proliferación de las células del músculo liso, síntesis alterada de eicosanoides, reducción de las moléculas que favorecen la adherencia celular).
>> Reducción en la síntesis de citoquinas inflamatorias (interleukinas, factor de necrosis tumoral y mitógenos).

Por otra parte, si bien los efectos benéficos del pescado han recibido mucha atención en los últimos años, los ácidos grasos EPA y DHA son fácilmente oxidados formando hidroperóxidos y sus productos de degradación secundaria, que se cree son dañinos para las células. Hay fuerte evidencia de que los aldehídos derivados de los lípidos son citotóxicos. EPA y DHA se oxidan más rápidamente que los ácidos linoleico y alfa-linolénico, y se convierten en tóxicos a largo plazo (Ascherio A. et al., 1995).

Un ensayo clínico a simple ciego efectuado en Canadá, demostró los beneficios del suministro de semillas de chía a nivel cardiovascular en pacientes diabéticos tipo II. A tal efecto se les suministró a un grupo de individuos 37 +/- 4 g de semillas de chía, mientras que al otro grupo (control) le fue suministrado una cantidad similar de salvado de trigo, durante 12 semanas de tratamiento. En todos los casos se mantuvo la medicación hipoglucemiante y la dieta convencional. Finalizado el estudio se constató en el grupo que recibió semillas de chía una reducción significativa en la presión sistólica de 6.3 +/- 4 mmHg ($P < 0.001$), junto a una reducción de la sensibilidad de la proteína C-reactiva de 40 +/- 1.6% ($P = 0.04$), del factor de Von Willebrand, y con descensos significativos del A1C y fibrinógeno. No hubo cambios de importancia en órganos como el hígado, riñones, la función hemostática ni en pérdida de peso. En síntesis, los autores concluyeron que la chía es un excelente complemento en pacientes diabéticos tipo II al reducir los parámetros de incidencia de riesago cardiovascular (Vuksan V. et al., 2007).

Actividad Antioxidante

La misma guarda mucha relación también con la protección cardiovascular, por lo que una y otra actividad están invariablemente ligadas. La chía contiene una cantidad de compuestos con actividad antioxidante bien constatada como ser el caso de la *miricetina, quercetina, kaemperol* y el *ácido cafeico*. Estos compuestos son antioxidantes primarios y sinérgicos entre sí, contribuyendo a la neutralización de radicales libres en el organismo.

La oxidación de los lípidos alimenticios constituye un grave problema, tanto para los consumidores como para los fabricantes de alimentos. Dichla oxidación puede producir no sólo sabores extraños (conocidos típicamente como sabor a pescado), sino también promover el envejecimiento y las enfermedades degenerativas de la tercera edad, de las cuales se quiere estar protegido precisamente al ingerir ácidos grasos omega-3 (Nestel P. et al., 1997).

Actividad Hipotrigliceridemiante

Quizás la indicación más importante de la chía en estos momentos sea la de reducir los niveles de triglicéridos en sangre, que junto a la actividad antioxidante, también representa un indicador de riesgo cardiovascular (Nilsen D. et al., 2001). En un reciente estudio se tomó un primer grupo de ratas a las que se alimentó durante tres semanas con sucrosa y chía como recurso graso alimentario. A otro grupo se le indujo hipertrigliceridiemia y resistencia a la insulina inducida por el consumo de una dieta rica en sucrosa (62.5%) a lo largo de 3 meses de tratamiento. A continuación, durante los meses 3° y 5° a la mitad de los animales se les continuó con la dieta rica en sucrosa mientras que a la otra mitad se les dio sucrosa más chía. Un tercer grupo (control) recibió una dieta en la que la sucrosa fue reemplazada por fécula de maíz.

Al concluir el estudio se demostró que la añadidura de semillas de chía en la dieta previene la aparición de hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina (según lo observado en las ratas que consumieron chía y sucrosa solo por tres semanas). En el grupo de ratas que luego de los tres meses se les añadió chía, se observó una tendencia a la normalización de la hipertrigliceridemia, con reducción del depósito de grasas en la zona abdominal. En síntesis, los autores concluyen que las semillas de chía (ricas en ácido alfa-linoleico) son útiles para regular la homeostasis glucídica y lipídica en condiciones de dislipidemia y resistencia a la insulina, como suele observarse en pacientes diabéticos tipo II (Chicco A. et al., 2009).

Obesidad

En un reciente ensayo clínico, randomizado, a simple ciego, controlado con placebo, se evaluó la actividad de las semillas de chía y su eventual beneficio en la pérdida de peso en pacientes con obesidad.

El estudio consistió en suministrar 25 g de semillas mezcladas en agua, dos veces al día (antes de las principales comidas), a lo largo de 12 semanas de tratamiento. Finalizado el estudio no permitió observar cambios significativos en el índice de masa corporal ni en otros factores de riesgo asociados a obesidad (Nieman D. et al., 2009).

Otras Actividades

Un estudio efectuado en roedores con adenocarcinoma de glándula mamaria, demostró que el suministro de chía en su dieta diaria, reduce el número de mitosis, el peso del tumor y el número de metástasis, observándose en el mecanismo de acción una acentuada actividad apoptósica celular e infiltración de linfocitos T (Espada C. et al., 2007). A nivel plaquetario, se ha observado una menor adhesividad y menor riesgo de trombosis con el consumo de chía (Thies F. et al., 2003). El suministro de semillas de chía a cerdos en etapa de sacrificio para alimentación humana, determinó que la carne de estos animales sea más saludable, al reducir significativamente ($P<0.05$) los niveles de ácidos palmítico, esterárico y araquidónico, a la vez que incrementó los niveles de ácido alfa-linolénico. Paralelamente se observó un mejor sabor y olor en la carne para consumo basado en dieta con chía (Coates W. y Ayreza R, 2009).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general el aceite de chía o sus extractos son muy bien tolerados. Debido a que los ácidos grasos Omega-3 reducen la adhesión plaquetaria, es posible que pueda existir un aumento del tiempo de sangría, especialmente en pacientes que ingieren antiagregantes o anticoagulantes como aspirina, o derivados de la cumarina. La gran concentración de sustancias tóxicas presentes en el agua se encuentra en los peces marinos y se trasladan a la alimentación. En el caso de los Omega-3 provenientes de pescados deberá tenerse en cuenta la posibilidad de ingerir tóxicos ambientales que los contaminan, tales como mercurio, PCB (bifenilos policlorinados), dioxinas, y otros (Guallard E. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No han sido señaladas. Se ha postulado la utilidad del empleo de ácidos grasos polinsaturados (especialmente Omega-3) para el buen desarrollo fetal.

USOS ETNOMEDICINALES Y CULINARIOS

Las semillas remojadas en agua liberan el mucílago, produciendo un líquido gelatinoso; en México se le saboriza con jugos vegetales o esencias y se le consume como bebida refrescante. Las semillas también pueden secarse y molerse para preparar una harina fina y de sabor intenso, llamada *pinole*, que se consume principalmente como dulce. Los brotes tiernos se consumen como verdura cruda o cocida y pueden ser usados en ensaladas (Wikipedia, 2009).



Una revisión reciente comparó a la chía con otras fuentes de ácidos grasos omega-3. En ella se mostró la ventaja de la chía sobre las dietas que incluían aceite de pescado y lino para la producción de huevos omega-3. Además, un trabajo de investigación que compara los efectos del lino y la chía como fuentes de omega-3, informa sobre los efectos negativos que tiene el lino en la producción de huevos cuando es agregado a las dietas enriquecidas con chía de gallinas ponedoras.

El objetivo principal en la comercialización de productos enriquecidos en omega-3 es que actúen como fuentes confiables de ácidos grasos para el consumo humano y animal, y no que tengan un alto contenido de EPA, DHA o alfa-linolénico. En el caso de la chía y el lino, el ácido graso alfa-linénico que transmiten al huevo de gallina, a la carne de pollo, la leche de vaca, carne de cerdo, etc. actúa en el cuerpo humano como sustrato para la transformación en EPA y DHA a través de la acción de las enzimas de saturación y elongación (Muggli y Clough, 1994).

RECOMENDACIONES

Requerimientos diarios de aceites Omega-3

Se cree que la proporción óptima entre Omega-6 y Omega-3 debería ser 1:1, pero en los países industrializados la dieta promedio marca una relación 10:1 o, incluso, 40:1. La relación recomendada, no obstante, propone un promedio cercano a 5:1.Recientemente, la American Hearth Association emitió una serie de recomendaciones sobre el uso de AGPI Omega-3 en:

1) Pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria documentada: se sugiere ingerir variedad de pescados de mar (salmón, caballa, sardinas, arenque, mero, atún), por lo menos dos veces por semana e incluir aceites y alimentos ricos en ácido alfa linolénico.

2) Pacientes con enfermedad cardíaca coronaria documentada: se recomienda la ingesta 1 a 2 g. diarios de AGPI Omega-3.

3) Pacientes con hipertrigliceridemia: se indica consumir de 2 a 4 g. de AGPI Omega-3 y control médico.

Con el fin de uniformar la información que se brinda a los usuarios, la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) establece en 2.000 calorías/día como referencia para calcular el porcentaje de valor diario de aporte de nutrientes de los alimentos.

El consumo de 2 a 4 cápsulas diarias de aceite de chia, cubre los requerimientos diarios de ácidos grasos Omega-3 recomendada por organizaciones de nutrición como la Organización para la Agricultura y la Alimentación (Organización Mundial de la Salud), la Fundación Británica de Nutrición y el Departamento de Salud y Bienestar de Canadá, con efectos favorables sobre el perfil lipídico en los seres humanos.



El consumo mínimo diario recomendado de 500 mg. de aceite Omega 3 se logra con una ingesta de 0.9 centímetros cúbicos o 0.8 gramos de aceite de Chia (una cucharadita de café).

Referencias

- Albert C, Campos H, Stampfer M, Ridker P, Manson J, Willett W, et al. Blood levels of long-chain 11-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Eng J Med* 346:1113-8 (2002).

- American Heart Association. Bajos niveles de vitamina B6 y enfermedad cardiovascular. June (1999).
- Ascherio A, Rimm E, Stampfer M,Giovannucci E, Willett W. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Eng J Med* 332: 977-82 (1995).
- Ayerza R (h); Coates W. New industrial crops: Northwestern Argentina Regional Project, *Progress in new crops.* Ed. J. Janick. Alexandria: ASHS Press. p. 45-51(1996).
- Cahill J. Ethnobotany of Chia, *Salvia hispanica* L.(Lamiaceae). *Economic Botany* **57** (4): 604-618 (2002).
- Chicco A, D'Alessandro M, Hein G, Oliva M, Lombardo Y. Dietary chia seed *(Salvia hispanica* L.) rich in alpha-linolenic acid improves adiposity and normalises hypertriacylglycerolaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats. *Br J Nutr.* 101(1): 41-50 (2009).
- Coates W, Ayerza R. Chia *(Salvia hispanica* L.) seed as an omega-3 fatty acid source for finishing pigs: effects on fatty acid composition and fat stability of the meat and internal fat, growth performance, and meat sensory characteristics. *J Anim Sci.* Jul 31. Epub ahead of print. (2009).
- De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 71 (suppl): S213-223 (2000).
- De Lorgeril V, Salen P, Maltin J, Monjaud I, De!aye J, Mamehe N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99:779-85 (1999).
- Espada CE, Berra MA, Martinez MJ, Eynard AR, Pasqualini ME. Effect of Chia oil *(Salvia Hispanica)* rich in omega-3 fatty acids on the eicosanoid release, apoptosis and T-lymphocyte tumor infiltration in a murine mammary gland adenocarcinoma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 77(1):21-8 (2007).
- Guallar E, Sanz~Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. Heavy Metals and Myocardial lnfarction Study Group. *N Eng J Med* 347:1747-54 (2002).
- Hu F, Bronner L, Willett W, Stampfer M, Rexrode K, Albert C et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 287: 1815-21 (2002).
- Infochía. Chía: la mayor fuente vegetal de Omega-3. www.infochia.com.ar Visto 30-09 (2009).
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fisheli V, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr;*71 (suppl):S179-88 (2000).
- Nestel P, Pomeroy S, Sasahara T, Yamashita T, Liang Y, Dart A, et al. Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant fatty acid from flexseed oil despite increased LDL oxidizability. *Artherioscler Thromb Vasc Biol* 17:1163-70 (1997).
- Nieman DC, Cayea EJ, Austin MD, Henson DA, McAnulty SR, Jin F. Chia seed does not promote weight loss or alter disease risk factors in overweight adults. *Nutr Res.* 29(6):414-8 (2009).
- Nilsen D, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or carn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol *Am J Clin Nutr* 74:50-6 (2001).
- Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet* 361:477-85 (2003).
- Vuksan V, Whitham D, Sievenpiper JL, Jenkins AL, Rogovik AL, Bazinet RP, Vidgen E, Hanna A. Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba *(Salvia hispanica* L.) improves major and emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 30(11): 2804-10 (2007).
- Wikipedia. Salvia hispanica (chía). Visto 30.09.09 en: www.wikipedia.com.

MONOGRAFÍAS SELECTAS: COLES



INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el Código Nacional Alimentario de Argentina, en su artículo 848 refiere a las Coles como aquellos vegetales pertenecientes a la familia de las Crucíferas y todas las variedades procedentes de la ***Brassica oleracea*** **L**. Las especies y sus correspondientes partes comestibles de estas plantas son:

Hojas:

1. Coles repolladas que dan un solo repollo de hojas lisas (blancas y coloradas o crespas o rizadas: coles de Milán). Se trata de *B. oleracea* var. *capitata* y var. *viridis.*
2. Coles de repollos múltiples, en el tallo (coles de Bruselas). Es *B. oleracea* var. *gemmifera*.
3. Coles sin repollos (coles verdes o berzas y coles chinas). Son *B. oleracea* var. *acephala y B. oleracea var. albograba,* respectivamente.

Inflorescencias:

4. Coliflores (pella blanca o conjunto de tallitos). Se trata de *B. oleracea* var. *botrytis*.
5. Brócolis (pella verde o violácea). Se trata de *Brassica oleracea* var. *italica*.
6. Nabiza y grelos (inflorescencias del *Brassica napus* L)

Tallo carnoso: col-rábano (blanco y violeta). Se trata de *B. oleracea* var. *gongylodes*.
Raíz carnosa: coli-nabo (raíz blanca) y Rutabaga (raíz amarilla). Es *B. napus* var. *napobrassica*.

Completando las definiciones, en su artículo 819, el Código Alimentario Argentino menciona con la denominación genérica de *Hortaliza,* a toda planta herbácea producida en la huerta, de la que una o más partes puede utilizarse como alimento en su forma natural. La designación de *Verduras*, se reserva para distinguir las partes comestibles de color verde de las plantas aptas para la alimentación.

Las coles son verduras de temporada fresca que prefieren temperaturas frío-templadas para un crecimiento óptimo y pueden resistir heladas ligeras sin daños. Las coles producen mejor en el sol completo y en suelos con buen drenaje con un pH de 6 a 7. La rotación de cultivos es importante. Para reducir los problemas de las plagas, las coles no deben sembrarse en el mismo sitio del huerto más de una vez cada 4 años. Se puede cultivar el brócoli, coliflor, repollo y colinabo en la primavera y el otoño. Las coles de Bruselas producen mejor en el otoño (Haynes C. et al., 2009).

Repollo

El repollo (***Brassica oleracea* var. *capitata* y *B. oleracea* var. *viridis***), es una planta comestible de la familia de las Brasicáceas. Es una herbácea bienal, aunque cultivada como anual, cuyas hojas ovales, oblongas, lisas, rizadas o circulares (dependiendo de la variedad), conforman un característico cogollo compacto. Es originario de Europa, existiendo constancia que los Celtas, Griegos y Romanos ya lo consumían, y estos últimos lo utilizaban para tratar problemas intestinales, pulmonares y para incrementar la leche en las madres que estaban amamantando. También hay constancia que los conquistadores lo llevaron a América en sus primeros viajes, para iniciar allí sus cultivos.

Las diferentes variedades han sido obtenidas a partir de la especie silvestre, conocida desde hace siglos, a través de cruces y selección para adaptarlas a diferentes condiciones climáticas. Existen dos variedades principales: las *tempranas* y las *tardías*. Las primeras maduran en 50 días aproximadamente. Producen cogollos pequeños y se destinan al consumo inmediato ya que no resisten el almacenamiento. Las tardías, que maduran a los 80 días, producen cogollos mucho más grandes y se destinan a la provisión invernal. Se consume tanto cocinado como en ensalada y se puede conservar cocido, congelarse tras escaldarlo previamente e incluso preparar como ***chucrut*** (col fermentada que se utiliza como condimento o acompañamiento).



Por cada 100 gr de porción comestible presenta (Moreiras O. et al., 2001):

Calorías 30 Kcal; agua 90,4 ml; proteínas 1,37 g; carbohidratos 4,18 g; fibra 2,96 g; potasio 255 mg; folatos 31 mcg; vitamina C 48 mg; zinc 0,22 mg; yodo 2 mg; selenio 2,5 mcg; niacina 1,1 mg; vitamina E 1,7 mg; provitamina A 12 mcg; luteína 59 mcg; zeaxantina 6 mcg.

Además presenta lectinas y compuestos sulfurados (glucosinolatos). Con referencia a estos últimos, parecen jugar un papel protector en patologías oncológicas (Ortega Mata M., 1994; Robbers J. *et al*., 1997).

Las hojas son empleadas popularmente por vía interna como estomáquico, antiulceroso, antiasmático y antibronquítico (Alonso J, 2007). El jugo se recomienda en casos de úlceras gástricas (150 ml, 2-3 veces al día, durante un mes), procesos reumáticos y neuralgias. Aplicado externamente lo recomiendan para la cicatrización de heridas y en conjuntivitis (Acosta de la Luz L., 1993; Noumi E. & Dibakto T., 2000).

Repollo o Col de Bruselas

Las Coles o Repollitos de Bruselas ***(B. oleracea*** **var.** ***gemmifera)*** son originarias del norte de Europa, concretamente del norte de Francia y de Bélgica (de ahí su denominación). Requieren de un clima frío y húmedo para ser cultivadas. Los países que más la consumen son: Francia, Bélgica, Holanda, Alemania y Reino Unido. Fuera de Europa su cultivo se limita a extensiones pequeñas. Descripciones fiables de esta planta sólo aparecen a comienzos del siglo XIX. Existen numerosas variedades de Coles de Bruselas que se diferencian según su tamaño, sabor, color y época de recolección.
Se clasifican en dos grupos, según se trate de variedades estándar o híbridas. Las variedades estándar, aunque producen coles más grandes y de mejor sabor, han sido eclipsadas por las variedades híbridas, más uniformes y de mayor conservación.

Por cada 100 gr de porción comestible presenta (Moreiras O. et al., 2001):
Calorías 35,7; agua 85 ml; hidratos de carbono 4,4 g; proteínas 2,4 g; fibra 3 g; potasio 375 mg; magnesio 19 mg; yodo 10 mg; zinc 0,7 ,g; vitamina C 100 mg; folatos 90 mcg; luteína 185 mcg;provitamina A 13 mcg; vitamina E 0,9 mg y vitamina B3 0,9 mg. Contiene poca cantidad de calcio (poco absorbible) y zinc.

Desde un punto de vista técnico puede decirse que se trata de brotes que aparecen del tallo de la planta y se recolectan cuando tienen una textura firme y un color verde intenso (existen variedades con colores rojo y/o morado). El borde las hojas que cubre el núcleo central puede tener color ligeramente amarillento. El sabor es generalmente algo dulzón pero, a veces, con un fondo ligeramente amargo (debido a trazas de glucosinolatos: sinigrina y progoitrina). Muchos cocineros consideran que la col o repollito de Bruselas tiene sus máximas propiedades aromáticas y organolépticas a finales del invierno, cuando los brotes han sido expuestos a las heladas invernales.



Esta verdura es la que más calorías aporta entre las de su género, a expensas de su mayor contenido en hidratos de carbono y proteínas (de bajo valor biológico). Comparten con el resto de verduras su elevada proporción de agua. Constituyen la mayor fuente de vitamina C respecto de las verduras de su misma familia. Son fuente interesante de folatos, y, en menor proporción, de beta-caroteno y vitaminas del grupo B (B1, B2, B3 y B6). El contenido de fibra insoluble es elevado, lo que favorece la sensación de saciedad y el tránsito intestinal. Las coles de Bruselas son ricas además en ácido cítrico, que potencia la acción beneficiosa de la vitamina C.
Los folatos intervienen en la producción de glóbulos rojos y blancos, en la síntesis de material genético y en la formación de anticuerpos del sistema inmunológico. La vitamina C es reconocida por su acción antioxidante, colabora en la formación de colágeno, huesos, dientes y glóbulos rojos, además de favorecer la resistencia a las infecciones y la absorción de ciertos nutrientes de los alimentos (hierro, ácido fólico y ciertos aminoácidos). La fibra insoluble y los compuestos de azufre que contiene son los responsables de la flatulencia y la dificultad para digerir que experimentan ciertas personas tras su consumo. La combinación de coles de Bruselas con hierbas carminativas (hinojo, alcaravea, angélica) puede servir de ayuda para combatir los gases (Fundación Eroski, 2009).

Coliflor

Se trata de una verdura procedente de las regiones del Mediterráneo oriental, en concreto del cercano oriente (Asia Menor, Líbano y Siria). En la Antigüedad no era consumida como alimento. Se utilizaba para tratar cefaleas y diarreas.



Los romanos fueron los primeros en cultivarla. Desde Italia se extendió al Mediterráneo europeo, gracias a las relaciones comerciales que tuvieron lugar en aquella época. Fue en el siglo XVI cuando su cultivo llegó a Francia e Inglaterra. En el XVII el coliflor ya se cultivaba en la mayor parte de Europa y no fue hasta el siglo XVIII cuando llegó a España. En la actualidad, China es el principal productor de coliflor, si bien esta verdura se cultiva en todo el mundo. Existen numerosas variedades de coliflor que pueden clasificarse en función de diferentes criterios. Si se atiende a su color, se distingue entre coliflores blancas, verdes y moradas.

Por cada 100 gr de porción comestible presenta (Moreiras O. et al., 2001):

Calorías 22,2 Kcal; agua 92 ml; proteínas 2,2 g; carbohidratos 3,1 g; fibra 2,1 g; potasio 350 mg; calcio 22 mg; potasio 22 mg; magnesio 16 mg; folatos 69 mcg; vitamina C 67 mg y vitamina B6 0,2 mg.

Como se pudo apreciar, el principal componente del coliflor es el agua, que acompañado del bajo contenido tanto de hidratos de carbono, como proteínas y grasas, lo convierte en un alimento de escaso aporte calórico, ideal para regímenes diatéticos. Se considera buena fuente de fibra, así como de vitaminas y minerales. Entre sus componentes destaca el ácido fólico, proveyendo un 50% de las necesidades diarias del mismo tras el consumo de un par de hojas al día.

Brócoli

El brócoli o brécol tendría su origen en los países del Mediterráneo oriental, en concreto en Oriente Próximo (Península de Anatolia, Líbano, Siria, etc.). Los romanos cultivaban y consumían esta planta y por ello esta verdura es muy popular en Italia.



Fue hace unos 20 años cuando su producción y consumo empezó a incrementarse de manera general. Hoy día se cultiva en diversos países de Europa y en Estados Unidos (principalmente California). EE.UU se ha convertido en el mayor productor mundial. En Asia, a pesar de ser un cultivo reciente, se produce en diferentes países, entre los que destaca Japón. En los últimos años se ha generado un desarrollo notable de sus variedades con distintos fines: huertos caseros, consumo fresco y procesado, duración del ciclo de siembra a cosecha (precoces, intermedios y tardíos), compactabilidad y número de inflorescencias, color, sabor, resistencia o conservación.

El brócoli es una planta que se desarrolla fundamentalmente durante las estaciones de invierno y primavera. Por tanto, esta época es la mejor ocasión para consumirlo, aunque se dispone de brécol durante todo el año.

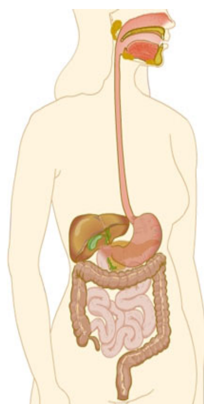
Por cada 100 gr de porción comestible presenta (Moreiras O. et al., 2001):

Calorías 32,2 Kcal; agua 89,7 ml; proteínas 4,4 g; carbohidratos 1,8 g; fibra 2,6 g; potasio 370 mg; folatos 90 mcg; vitamina C 87 mg; zinc 0,6 mg; yodo 2 mg; niacina 1,7 mg; vitamina B1 0,1 mg; vitamina E 1,3 mg y provitamina A 69 mcg.

BIODISPONIBILIDAD

Una vez ingresadas al organismo, las coles pueden sufrir variaciones en cuanto a la composición de sus activos. Los *glucosinolatos* permanecen intactos hasta tanto el vegetal sufre el proceso de digestión o masticado, donde por acción de la enzima *mirosinasa* (presente en el propio vegetal, o producida por bacterias intestinales de colon) se transforman en *isotiocianatos*. Estos últimos son compuestos altamente reactivos y potentes inductores de las enzimas de detoxificación de fase II, como será explicado en la actividad antitumoral. Los isotiocianatos de las coles son catalizados por la enzima *glutatión-S-transferasa* (GST) la cual presenta cuatro polimorfismos genéticos diferentes: GSTA1-1, GSTP1-1, GSTM1-1 and GSTM2 (Lampe J, 2002).

Al parecer estas formas enzimáticas diferentes pueden alterar la disponibilidad de dichos compuestos para que puedan cumplir su rol preventivo en cáncer. Por ejemplo habría individuos con mayor predisposición a un tipo enzimático y otros a otro tipo enzimático, lo cual explicaría algunas divergencias halladas en estudios epidemiológicos. Los isotiocianatos son absorbidos en intestino delgado y colon, y sus metabolitos pueden ya observarse en orina a las dos o tres horas de haberse consumido (Johnson I., 2002).



En el **repoll**o, los glucosinolatos como la *sinigrina* son hidrolisados por acción de la *mirosinasa* hacia *allil-isotiocianato, allil-cianida* y en presencia de la proteína epitioespecífica hacia *1-ciano-2,3-epitiopropano*. Cuando se pone al vapor o en cocciones leves, se pudo observar un buen pasaje de glucosinolatos hacia *allil-isotiocianatos* lo cual permite cumplir con las actividades preventivas y terapéuticas propuestas para este vegetal (Rungapamestry V. et al., 2006).

No obstante, estudios en humanos determinaron que la hidrólisis de glucosinolatos y la absorción de isotiocianatos es mayor durante la ingestión de coles frescas o crudas donde la mirosinasa se encuentra activa, que en los casos en que las coles se consumen cocidas, donde la mirosinasa suele desnaturalizarse en parte (Rungapamestry V. et al., 2007).

Los compuestos fenólicos (flavonoides e hydroxicinnamoil-derivados), glucosinolatos, y vitamina C presentes en las inflorescencias del **brócoli**, demostraron tener algunas variaciones en cuanto a su biodisponibilidad durante el proceso digestivo. Por ejemplo, la digestión del brócoli a nivel gástrico hace perder prácticamente 70% de glucosinolatos, un 6 a 25% de ácido

hidróxicinámico y derivados, en tanto los flavonoides y la vitamina C se presentan muy estables. Sin embargo en el pasaje a intestino estos dos últimos pierden mucho de sus biodisponibilidad (84% y 91%, respectivamente). Los glucosinolatos son degradados en estómago y en su llegada a intestino pierden un 75% de biodisponibilidad (Vallejo F. et al., 2004).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Las Coles en general comparten, en mayor o menor grado, propiedades terapéuticas similares merced a la similitud de constituyentes, en especial aquellos de tipo sulfurados como los glucosinolatos de los cuales se hablará en extenso.

Actividad antitumoral

El consumo de jugo de coles suele ser una práctica bien adentrada en países como EE.UU y de Europa, no siendo habitual por ejemplo entre los países de América latina. Precisamente la observación epidemiológica de quienes consumían estos jugos determinó el inicio de interesantes experiencias a nivel oncológico. Los datos de estos estudios sugieren que el jugo de coles en concentraciones incluso bajas, reduce la síntesis de ADN en células tumorales de mama (lo cual es evaluado por la captación del nucleótido timidina en cultivos celulares), siendo esta actividad independiente de los receptores estrogénicos, y de tipo dosis-dependiente (Steinmetz K. and Potter J., 1991; Blok G. et al., 1992).

Lo llamativo es que los jugos de coles demuestran muy buena actividad inhibitoria en la replicación de células tumorales de mama, no así por ejemplo en otros tipos de cultivos celulares tumorales. A nivel molecular, se pudo apreciar que el jugo de coles reduce la expresión de la enzima CDK-6 (vinculada con la fase G1 del ciclo celular tumoral) a la vez que incrementa los niveles del gen p27 (Brandi G. et al., 2005). Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de coles, en particular **brócoli**, presenta efectos preventivos para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, siendo muy débil el efecto preventivo en las mujeres posmenopáusicas (Ambrosone C. et al., 2004).



s preventivos antitumorales se ha propuesto que estos vegetales modulan las fases enzimáticas I y II directamente relacionadas con la génesis tumoral o protección frente a carcinógenos, respectivamente. Al respecto, los *isotiocianatos* y el *indol-3-carbinol* son inductores de las enzimas de fase II *(glutatión-S-transferasa, quinona reductasa, glucoronosil transferasa),* las cuales juegan un rol importante en la detoxificación de toxinas y carcinógenos. Otros mecanismos propuestos se vinculan a interacción de los glucosinolatos con vías o señales de transducción sobre receptores estrogénicos en mama, con la inducción de apoptosis o muerte celular programada y actividad antioxidante (Cover C. et al, 1999; Cram E. et al., 2001).

Un número creciente de estudios epidemiológicos indica que el consumo de altas cantidades de **repollo blanco** se asocia a un menor riesgo de enfermedades tumorales, en especial cáncer de mama, próstata, estómago y pulmón. Dicha propiedad antitumoral se centra en la actividad de glucosinolatos y sus compuestos de descomposición que participan en la modulación de las actividades de las enzimas detoxificantes de fase I y II ya descriptas. Los derivados de los glucosinolatos se forman a partir de la hidrólisis catalizada por la enzima mirosinasa tras el masticado o digestión del vegetal, que altera las celdas o espacios celulares donde se ubican.

En su accionar participan de mecanismos que envuelven factores de transcripción, y alteración del ciclo de reproducción celular de las células cancerígenas (Smiechowska A et al., 2008).
En líneas generales, los jugos hechos con especies del género *Brassica* demostraron inducir la enzima glutatión-S-transferasa (GST) y la citocromo P-450 1A2 en modelos de hepatoma humano (HepG2), demostrando un efecto protector frente a compuestos genotóxicos y carcinogénicos. Experiencias *in vivo* con roedores evidenciaron que los compuestos indólicos e isotiocianatos atenúan el efecto negativo o deletéreo de nitrosaminas y aminas policíclicas aromáticas, al inducir la producción de GST e inhibición de las isoenzimas citocromales P-450 (correspondientes a enzimas de fase I).



Al respecto, los jugos de Crucíferas de este género demostraron también atenuar los daños destructivos sobre ADN a nivel celular provocados por sustancias cancerígenas, reduciendo las lesiones preneoplásicas en colon e hígado de ratas. Paralelo a estos efectos se observó una inducción de la enzima *uridina-difosfo-glucuronosil-transferasa* (UDPGT) la cual se comporta como un mecanismo de protección contra el daño que proporcionan las aminas heterocíclicas. La inducción en la producción de GST fue más marcada con el consumo de **repollito de Bruselas** y **repollo rojo**, más que con repollo blanco y brócoli. Entre las isoenzimas inducidas, destaca la GST-pi la cual juega un rol muy importante en la protección frente a cáncer de mama, vejiga, colon y testículo. En cambio no se vio actividad inductora de la isoforma GST-alfa. (Steinkellner H. et al., 2001).

Actividad antiulcerosa

En la década del '50 el profesor Garnett Cheney de la Universidad de Stanford (EE.UU) fue el primero en observar científicamente las propiedades del repollo en la cicatrización de úlceras gastroduodenales. A tal fin suministró jugo de repollo crudo a razón de 900 cc diarios (repartidos a lo largo del día, durante tres semanas) a 55 pacientes ulcerosos. Finalizado el tratamiento, pudo observar una mayor y más rápida cicatrización de las lesiones respecto a aquellos pacientes que recibieron el tratamiento convencional de entonces. Los síntomas comenzaron a vislumbrar mejorías al cabo del quinto día. En la actualidad, los modernos aparatos extractores de jugos permiten llevar a cabo la experiencia con facilidad. Una década más tarde, Singh G. y Zaidi S (1962) observaron resultados similares en ratas con úlceras gástricas inducidas por estrés.
En pruebas en ratas con úlceras gástricas inducidas por aspirina, el suministro de un extracto acuoso elaborado con las hojas de repollo demostró reducir el índice ulcerativo e incrementar los niveles de hexosamina (presente en el fluido secretorio gástrico) lo cual es sugerente de una significativa mucoprotección. Entre las drogas de referencia ensayadas como el *gefarnato,* solo decreció el índice ulcerativo mientras que *cimetidina* inhibió la producción de ácidos pero no redujo el índice ulcerativo (Akhtar M. et al., 1989).

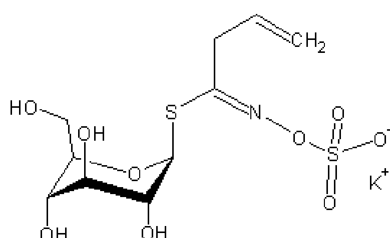
Actividad hipoglucemiante

En un estudio realizado en México se evaluó el efecto antihiperglucémico de 12 plantas comestibles en 27 conejos saludables sometidos semanalmente a tests de tolerancia a la glucosa subcutáneos luego de una administración gástrica de agua, tolbutamida o el extracto herbal a ensayar. Entre esas plantas se ensayó *B. oleracea* var. *botrytis* **(coliflor)**, la cual junto al ajo y la cebolla demostraron descender los picos de hiperglucemia.

Sin embargo, a diferencia del ajo y la cebolla, el coliflor no pudo demostrar descender la glucemia a lo largo de las horas (Román Ramos R. et al., 1995).

EFECTOS ADVERSOS

La *sinigrina* (sustancia tioglicosídica presente en el *coliflor, repollo, mostaza negra y repollo de Bruselas)* al ser metabolizada a *isotiocianato de alilo,* se comporta como agente carcinógeno en el test de Ames, alterando el papel protector del gen P53 (Ortega Mata M., 1994).



sinigrina

El consumo de *sinigrina* se ha reportado como proclive a generar bocio, en especial en consumos muy altos. Este tipo de situación se ha visto durante las guerras o en condiciones de pobreza, siendo más intenso este efecto adverso ante la falta de *yodo.* El mecanismo de acción bociógeno se centra en la capacidad de los *tiocianatos* de desplazar al *yodo* de sus puntos de inserción dentro del epitelio tiroideo, posiblemente por un mecanismo competitivo por semejanza estructural. De esta forma el *yodo* no es captado por la glándula y puede generarse hipotiroidismo (Lindner E., 1995).

CONTRAINDICACIONES

Las personas con antecedentes de hipotiroidismo deben limitar el consumo de coles, aunque no erradicarlas de la dieta. Las personas que sufren de flatulencias o meteorismo también deben limitar su consumo. Por lo general no hay otras contraindicaciones de importancia.

CONCLUSIONES

Las evidencias epidemiológicas sugieren un rol protector de los glucosinolatos y sus derivados (isotiocianatos) frente al desarrollo de diversos tipos de tumores, especialmente de mama. Las variaciones de las enzimas intervinientes y la cuestión de la cocción o el consumo crudo de las coles, también merecen ser estudiadas en mayor profundidad a efectos de obtener datos más precisos. También es cierto que los glucosinolatos en consumo excesivo pueden generar bocio, una condición de alteración endócrina que debe ser tenida en cuenta.

Referencias

- Acosta de la Luz L.: *Cultive plantas medicinales.* Edit. Científico-Técnica de la Habana. (1993).
- Akhtar M, Munir M. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of *Solanum nigrum, Brassica oleracea* and *Ocimum basilicum* in rats. *J Ethnopharmacol.* 27(1-2):163-76 (1989).
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Corpus Ed. 1ª. Reimpr. Santa Fe, Argentina (2007).

- Ambrosone C, McCann S, Freudenheim J, Marshall J, Zhang Y, and Shields P. Breast Cancer Risk in Premenopausal Women Is Inversely Associated with Consumption of Broccoli, a Source of Isothiocyanates, but Is Not Modified by GST Genotype. *J. Nutr*. 134: 1134–1138, 2004.
- Blok G, Patterson B. and Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. Nutr. Cancer 18: 1–29. (1992).
- Brandi G, Schiavano G, Zaffaroni N, De Marco C, Paiardini M, Cervasi B. and Magnani M. Mechanisms of Action and Antiproliferative Properties of *Brassica oleracea* Juice in Human Breast Cancer Cell Lines. *J. Nutr*. 135: 1503–1509 (2005).
- Código Alimentario Argentino. Capítulo 11. Artículos 811 y 848. Hortalizas y Verduras (2008).
- Cover C, Hsieh S, Cram E., Hong C, Riby J, Bjeldanes F. and Firestone G. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res*. 59: 1244–1251 (1999).
- Cram E, Liu B, Bjeldanes L. and Firestone G. Indole-3-carbinol inhibits CDK6 expression human MCF-7 breast cancer cells by disrupting Sp1 transcription factor interactions with a composite element in the CDK6 gene promoter. *J. Biol. Chem*. 276: 22332–22340 (2001).
- Fundación Eroski. Guía práctica de hortalizas y verduras: Coles de Bruselas. Visto en www.consumer.es (18 de julio de 2009).
- Haynes C, Heverhart E. and Jauron R. Las Coles. Guía de Horticultura del Iowa State University. (2009).
- Johnson I. Glucosinolates: bioavailability and importance to health. *Int J Vitam Nutr Res.* 72(1): 26-31 (2002).
- Lampe J. and Peterson S. *Brassica*, Biotransformation and Cancer Risk: Genetic Polymorphisms Alter the Preventive Effects of Cruciferous Vegetables. *J. Nutr*. 132: 2991–2994 (2002).
- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos.* Editorial Acribia S. A. (1995).
- Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, Cuadrado M. Tablas de Composición de Alimentos. Ediciones Pirámide. Madrid (2001).
- Noumi E. and Dibakto T.: Medicinal plant used for peptic ulcer in the Bangangte region, western Cameroon. *Fitoterapia*. 71 (4): 406-412 (2000).
- Ortega Mata M.: Alimentación y cáncer*. Anales de la Real Academia de Farmacia*. 60: 5- 62 (1994).
- Robbers J.; Speedie M. y Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiotecnologia*. Edit. Premier. Brasil. (1997).
- Román Ramos R, Flores-Sáenz J, Alarcón-Aguilar F. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J Ethnopharmacol.* 48(1):25-32 (1995).
- Rungapamestry V, Duncan A, Fuller Z, Ratcliffe B. Changes in glucosinolate concentrations, myrosinase activity, and production of metabolites of glucosinolates in cabbage *(Brassica oleracea* var. *capitata)* cooked for different durations. *J Agric Food Chem.* 54(20): 7628-34 (2006).
- Rungapamestry V, Duncan A, Fuller Z, Ratcliffe B. Effect of cooking brassica vegetables on the subsequent hydrolysis and metabolic fate of glucosinolates. *Proc Nutr Soc.* 66(1):69-81 (2007).
- Singh G. and Zaidi S. Effect of *Brassica oleracea* var. *capitata* in the prevention and healing of experimental peptic ulceration. *Indian J Med Res*. 50: 741-9. (1962).
- Smiechowska A, Bartoszek A, Namieśnik J. Cancer chemopreventive agents: glucosinolates and their decomposition products in white cabbage *(Brassica oleracea* var. *capitata)*. *Postepy Hig Med Dosw* (Online). 62:125-40 (2008).
- Steinmetz K. and Potter J. Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 2: 325–357 (1991).
- Steinkellner H, Rabot S, Freywald C, Nobis E, Scharf G, Chabicovsky M, Knasmüller S, Kassie F. Effects of cruciferous vegetables and their constituents on drug metabolizing enzymes involved in the bioactivation of DNA-reactive dietary carcinogens. *Mutat Res*. 480-481:285-97 (2001).
- Vallejo F, Gil-Izquierdo A, Pérez-Vicente A, García-Viguera C. In vitro gastrointestinal digestion study of broccoli inflorescence phenolic compounds, glucosinolates, and vitamin C. *J Agric Food Chem*. 14;52(1):135-8 (2004).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: LEVADURA DE CERVEZA



INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el Código Nacional Alimentario de Argentina, en su Capítulo XVI, artículo 1255, se define con la designación de "levadura", al producto constituido a base de hongos microscópicos (5 a 10 micras) del género *Saccharomyces*. La levadura de cerveza corresponde a *Saccharomyces cerevisiae* Meyen ex E.C.Hansen, un hongo unicelular utilizado industrialmente en la fabricación del pan, cerveza, vinagre, sidra y vino, principalmente.

Si bien las levaduras en general, son causa de la descomposición de muchos alimentos (frutas y sus jugos, dulce de almíbar, carne, etc), las mismas no son suficientemente patógenas como para generar enfermedades o envenenamientos en el hombre.

En su interacción con los alimentos, las levaduras requieren energía y materia prima para mantener sus procesos metabólicos y su rápido crecimiento. Para ello descomponen las complejas moléculas de los alimentos sobre los que se desarrollan y las transforman hacia moléculas fácilmente absorbibles y de menor tamaño.

En el caso específico de la levadura de cerveza, la misma se genera a partir de determinados fermentos que extraen la glucosa (y secundariamente aminoácidos) que obtienen de la malta (almidón de cebada germinado) y la transforman en alcohol y gas carbónico. Mientras se va formando una bebida alcohólica (cerveza), paralelamente se va juntando en el fondo un residuo o *poso* bastante espeso, que es fácilmente extraible y da origen así a la levadura fresca.

A diferencia de los mohos, las levaduras se reproducen por gemación, es decir, por la formación de un pequeño brote o yema que se separa de la célula madre cuando alcanza un cierto tamaño y emprende una existencia independiente. Las levaduras también pueden formar esporas las cuales son mucho menos resistentes al calor que la de los mohos y bacterias (Fox B. y Cameron A, 1992).

Debe tenerse en cuenta que la levadura empleada en panificación o para elaborar pizas no tiene nada que ver en cuanto a nutrientes y activos, con la levadura de cerveza tradicional empleada en medicina o como suplemento dietario, ya que lo único que prevalece en aquella es la posibilidad leudante o elevadora de la masa del pan (levadura deriva del latín *levare = elevar)*.

En cuanto a sus requerimientos en alimentación, el tenor en agua no excederá de 75 %, las cenizas de 2,5 %, la acidez máxima será equivalente a 5 ml de álcali normal para 100 g y el poder impulsivo (Hayduck-Kusserow) en las levaduras para panificación será de un litro de anhídrido carbónico en dos horas con respecto a un peso de levadura que contenga 10 g de sustancia seca (Código Alimentario Argentino, 2009).

HISTORIA

El empleo de la levadura de cerveza data de épocas remotas. En el código de Hammurabi se pueden leer las regulaciones jurídicas acerca de las primitivas cervecerías y de productos derivados de la misma. También en el papiro de Ebers se menciona que los egipcios obtenían un producto elaborado con el mosto de la cerveza con fines energizantes y nutritivos. Los egipcios importaban grandes cantidades de cerveza procedente de Babilonia y continuaron su tradición en la fabricación y consumo de esta bebida.

Asimismo, existen referencias de su obtención y virtudes por parte de Hipócrates y Dioscórides, en la antigua Grecia. No obstante, tanto griegos como romanos consumían preferentemente el vino y el hidromiel, considerando la cerveza y la levadura como productos plebeyos y propios de pueblos bárbaros. Con la caída del Imperio Romano, los germanos impusieron en toda Europa la moda de beber cerveza, preservándose el consumo de vino pero desapareciendo el consumo de hidromiel.

Los médicos árabes utilizaron frecuentemente la cerveza y la levadura en sus prescripciones medicinales. Avicena, en el año 1037, describe la elaboración del *pan de malta,* adicionándole *canela, ruda* y *mejorana*. Averroes preconizaba, en el año 1198, que la cerveza embotellada fuese cerrada herméticamente para que al abrirla *saltase bien alto.* En la Edad Media, la cerveza llegó a las cortes desde los monasterios, que fueron el reducto fabril de las bebidas fermentadas.


Fábrica de cerveza del siglo XVI

En 1675, un mercader de paños holandés, Antonj Van Leeuwenhoek, combinando diferentes lupas que se utilizaban para examinar tejidos, inventó el microscopio, siendo el primero que observó la existencia de microorganismos vivos en la levadura, responsables de las numerosas fermentaciones que tienen lugar en la naturaleza. Estas células se encuentran en gran abundancia en el aire, como demostró Pasteur dos siglos más tarde, y al entrar en contacto por ejemplo con el mosto de uva, desencadenan su fermentación, que convierte el mosto en vino. Igual ocurre con la malta obtenida de la cebada, que se convierte en cerveza, y así con otras muchas fermentaciones.

En el siglo XVIII los libros de medicina hablaban de las propiedades de la cerveza, y Paracelso la llamó "Medicina Divina". En 1883 el botánico Carlsberg establece los procedimientos de obtención de levadura de cerveza por medio de una técnica conocida como "método de la gota".

En 1897, Hans y Edward Buchner obtuvieron extractos libres de células moliendo levadura para pan con granos de arena, a los que adicionaron gran cantidad de azúcar de caña para evitar su contaminación. Para su sorpresa, encontraron que el azúcar se fermentaba rápidamente: se había descubierto un modelo para el estudio de la fermentación alcohólica en un sistema carente de células. Este descubrimiento atrajo la atención de los bioquímicos, que decidieron analizar cada uno de los pasos que conducían a la producción de etanol y dióxido de carbono a partir de la glucosa.

Este trabajo implicó el esfuerzo de muchos científicos y dió como resultado el descubrimiento y descripción del metabolismo del carbono; algunas de las vías metabólicas que conocemos actualmente, llevan los nombres de los científicos que participaron en este trabajo, como Embden y Meyerhof. La vía metabólica que permite la utilización de glucosa fue la primera ruta metabólica descripta, y la metodología empleada para lograrlo se utilizó para el estudio posterior de otras vías que constituyen el metabolismo celular.
En 1930 el Dr Heinrich Metz, de la Universidad de Halle Saade (Alemania) obtuvo por primera vez levadura de cerveza en estado líquido, ya que hasta esa fecha la única conocida era la seca. Sus estudios preliminares con levadura de cerveza líquida demostraron beneficios en el metabolismo de los carbohidratos y en el funcionamiento cardiovascular, diendo origen más tarde a la aparición comercial de dicho preparado líquido con el nombre de Panaktiv® (Bueno Cortés M., 2009).
Durante el sitio de Leningrado por tropas alemanas durante la Segunda Guerra Mundial, se recurrió a la levadura de cerveza de las fábricas de cerveza locales para alimentar a los habitantes de la ciudad. También muchos prisioneros de guerra han narrado que se les daba levadura de cerveza como aporte alimenticio. En la década siguiente fue famoso el caso de un caballo de carreras que ganó 16 de 17 carreras en EE.UU (entre ellas la famosa carrera de Arlington), siendo alimentado principalmente con levadura de cerveza.
También en los años 50' los Dres Bosse y Loesewitz de la Universidad de Frankfurt comprueban que la adición de levadura de cerveza en la alimentación mejora los casos de proteinogramas alterados y se reduce la posibiliadd de depósitos de placas de colesterol en vasos sanguíneos. En 1960 el Dr Ratschow de la ex URSS confirma sus propiedades benéficas en el metabolismo lipídico, principalmente en su rol preventivo de la arteriosclerosis (Abderhalcher E, 1990).

COMPOSICIÓN ALIMENTARIA

Cada 100 gr de levadura de cerveza seca ingerida contiene:

Calorías 355; Agua 7,5 g; Proteínas 48 ; Grasas Totales 1,3 g; Carbohidratos Metabolizables 38,1 g; Sodio 77 mg; Potasio 1500 mg; Calcio 50 mg; Fósforo 1800 mg; Magnesio 230 mg; Hierro 17,5 mg; Flúor 0,20 mg; Retinol (trazas); Vitamina B1 (tiamina) 12 mg; Vitamina B2 (riboflavina) 4 mg; Vitamina B3 (niacina) 4 mg; Vitamina B6 (piridoxina) 4,40 mg; Vitamina C (trazas), Ác. Pantoténico 18 mg; Ác. Fólico 922 mcg; Yodo 4 mcg; Zinc 8.000 mcg; Cobre 3.320 mcg; Manganeso 530 mcg; Selenio 8-90 mcg (Elmadfa I, 1994).

PROPIEDADES

Aporte Nutricional

La levadura de cerveza es rica en proteínas (40-48 %) de alto valor biológico y abundante en vitaminas del complejo B (Elmadfa I, 1994; Aghdamshahriar et al., 2006). Con ayuda de un método basado en la determinación de los balances de nitrógeno que permite asignar un coeficiente a cada prótido y por lo tanto proceder a una clasificación relativa, se les atribuye a las levaduras un valor biológico de 80, intermediario entre el valor biológico de la carne o de la leche (100) y el de las leguminosas (50, 60).

Por consiguiente las levaduras se aproximan mucho a las proteínas animales. De los aminoácidos esenciales, proporciona *histidina, lisina, triptofano, leucina, fenilalanina* y *cistina.* Es dos veces más rica en proteínas que semillas oleaginosas como almendras, nueces y avellanas, y sólo es igualada por el huevo y la leche. Su contenido en *glutation* (tripéptido que tiene una acción preponderante en los fenómenos vitales) es excepcionalmente elevada (0,45 %). La lisina es importante para el crecimiento y desarrollo intelectual en niños principalmente, en tanto el triptofano es un aminoácido importante para la función neuronal.



Algunos estudios han demostrado que la suplementación con levadura seca, puede subsanar total o parcialmente las deficiencias de hierro, cobre, zinc, cromo, selenio y molibdeno que a menudo presentan ciertas dietas. Respecto a las diferencias entre levaduras secas y frescas cabe consignar diferencias entre ellas en cuanto a su disponibilidad. Por ejemplo, el coeficiente de utilización digestiva de las **levaduras frescas** en el hombre es de un 52 % para el nitrógeno y un 37 % para las calorías, lo que demuestra que en un 50% del nitrógeno y dos tercios de las calorías no son asimiladas por el organismo.

Por consiguiente, conviene matar los fermentos de las levaduras por un procedimiento de desecación, que provoque además la ruptura de las paredes celulósicas. La levadura seca "reventada", como la **levadura de cerveza**, no presenta ningún riesgo de fermentación y su digestibilidad es casi total (94% para el nitrógeno y 92% para las calorías), mejorándose también por este procedimiento la utilización de las vitaminas en un 30%.

El consumo de 20 g. diarios de levadura de cerveza cubre buena parte del requerimiento de vitaminas del complejo B de la dieta humana. El contenido de la levadura en vitaminas B1, B2 y niacina, supera en magnitud al de alimentos tan importantes como leche, queso y carnes. La vitamina B2 interviene en los llamados procesos de oxirreducción celular y evita los retrasos de crecimiento y ciertos trastornos oculares, de la piel, faneras y de las mucosas. De ahí la fuerte indicación de la levadura para fortalecimiento de piel, uñas y cabellos. La vitamina B6 juega un papel importante en las funciones del sistema nervioso, de la vesícula biliar y del hígado.

La cantidad de *fósforo* y *potasi*o provista con la ingesta de 20 g. de levadura de cerveza, cubren una importante parte de los requerimientos en el hombre, 34% y 21% respectivamente. Debido a sus propiedades nutricionales, la levadura de cerveza es un alimento especialmente recomendable para el posparto y la lactancia

Saccharomyces cerevisiae empleada en la producción de levadura alimenticia contiene una cantidad considerable de ácidos grasos insaturados que ayudan a controlar el colesterol. El contenido en ácidos oleico y linoleico es importante desde el punto de vista nutricional. La levadura contiene además esteroles de distintos tipos moleculares y compuestos como la lecitina.

Actividad en Hígado

A inicios del siglo XX Beckmann y Kalk en Alemania comprobaron que la carencia de determinadas sustancias en nuestra alimentación podía provocar fallas en el funcionamiento hepático, destacando entre ellas la *colina, metionina, glutatión, selenio y el complejo vitamínico B.* Paralelamente, se descubre que la levadura de cerveza contiene gran parte de estas sustancias, considerándose como un excelente aporte nutricional y reforzador hepático a partir de entonces. En 1947, el médico checo Láznika ensaya la levadura de cerveza pulverizada fresca en pacientes con hepatitis, observando mejorías significativas y en ningún caso con complicación o evolución hacia la cirrosis tras siete años de observación.

Metabolismo Hidrocarbonado

Desde la década del 20' se conocen los beneficios del suministro de levadura de cerveza en pacientes diabéticos. Al respecto, la levadura de cerveza contiene una forma biológicamente activa de cromo conocida como *factor de tolerancia a la glucosa* (GTF), que ha demostrado mejorar la tolerancia a la glucosa y aumentar la efectividad de la hormona insulina en estos pacientes.
Mediante tecnología de ADN recombinante realizada a partir de *Saccharomyces cerevisiae*, se han podido obtener análogos de insulina de acción rápida. La levadura de cerveza contiene carbohidratos de reserva tales como glucógeno y trealosa; en tanto el material estructural de la pared celular son polímeros de glucosa y manosa (glucanos y mananos) muy poco asimilables por el hombre. Un dato importante a la hora de adquirir este producto es que la levadura de cerveza auténtica tiene un sabor amargo. Si no es amarga, es muy probable que no sea verdadera levadura de cerveza y por lo tanto, que no contenga cromo biológicamente activo. El polvo o las hojuelas de levadura de cerveza de alta calidad pueden contener hasta 60 microgramos de cromo por cucharada (15 gramos).

Otras Actividades de Interés

Su contenido en *ácido fólico* (uno de los principales en el reino natural) asegura el mantenimiento de la integridad de los tegumentos a nivel intestinal y es un cofactor importante para evitar las anemias, siendo esta última una de las principales indicaciones de la levadura de cerveza. Por otra parte, contribuye con la formación de flora intestinal, mejorando los casos de constipación o estreñimiento. A nivel tumoral, se han aislado beta-glucanos de la levadura de cerveza, los cuales han demostrado en animales efectos inhibitorios de metástasis tumorales, vía activación de macrófagos y células NK (Yoon T. et al., 2008). Por otra parte, extractos de ella evidenciaron suprimir el crecimiento del carcinoma de Ehrlich en ratas (Ghoneum M. et al., 2008).



Hofmann K. y col (1995) secuenciaron los genes de diferentes subtipos del virus de papiloma humano (VPH) en la levadura de cerveza para obtener información para crear nuevas vacunas de VPH. A nivel veterinario se está utilizando la levadura de cerveza como uno de los aditivos que producen efectos beneficiosos en los pollos, ya que mejora las variables productivas lo cual es dependiente de la dosis utilizada y el tiempo de administración. Distintas investigaciones se focalizaron en la combinación de levadura y antibióticos, o incluso probióticos, en la alimentación, y según las dosis utilizadas, se han encontrado mejoras en el peso y en la reducción de la grasa en las aves.
Otras investigaciones verificaron los efectos de la pared celular de la levadura de cerveza, encontrándose que los *mananooligosacáridos*, uno de los componentes de la misma, tienen efectos beneficiosos en la salud de las aves, ya que son biorreguladores del tracto intestinal, con acción preventiva o curativa, manifestandose en mejoras en la producción (Peralta M. et al., 2008).

OTROS USOS

Dentro del género *Saccharomyces*, la especie *cerevisiae* constituye el microorganismo eucariote más estudiado. Desde el punto de vista científico, este microorganismo se ha empleado como modelo simple de la célula eucariota.

S. cerevisiae es uno de los modelos más adecuados para el estudio de problemas biológicos, al tratarse de un sistema de genómica conocida, con una complejidad sólo ligeramente superior a la de la bacteria, pero compartiendo con ella muchas de sus ventajas técnicas (Menacho Márquez M. et al., 2007).

Sobresalen su rápido crecimiento, dispersión de las células y la facilidad con que se replican cultivos y aíslan mutantes, destacando además su sencillo y versátil sistema de transformación de ADN. Por otro lado, la ausencia de patogenicidad permite su manipulación con mínimas precauciones. Una ventaja adicional de este microorganismo consiste en que se conoce la secuencia completa de su genoma y se mantiene en constante revisión, lo que ha permitido la manipulación genética de los casi 6.600 genes que codifican el genoma de la levadura.



Los anticuerpos que reaccionan contra *S. cerevisiae* son hoy día un excelente marcador de inflamación, siendo empleados por ejemplo para seguir la evolución de pacientes con colon irritable y enfermedad de Crohn (Barahona Garrido J. et al., 2009; Dassopoulos T. et al., 2009).

Las levaduras son utilizadas además como agentes espesantes de alimentos por su riqueza en mananos, los cuales no alteran sus propiedades por el calor y mejoran la viscosidad de ciertas preparaciones como salsas, comidas para niños, pastas, etc. Pueden además ser utilizadas como agentes ligantes en productos que contienen almidón para mejorar su comportamiento, al ser sometidos a altas temperaturas (secados) o a altas presiones (extrusión). Otra utilidad industrial sería su empleo como ligante de agua y grasas en productos cárnicos triturados. Además la inclusión de levaduras en ciertos tipos de alimentos contribuye a disminuir la actividad del agua y mejorar su preservación (Markmann C., 2009).

EFECTOS ADVERSOS - CONTRAINDICACIONES

La levadura de cerveza por lo general es bien tolerada, pudiendo aparecer ocasionalmente tras su consumo flatulencias, cefaleas o algunas manchas cutáneas. La cepa CBS 5926 puede generar prurito, urticaria, exantemas y edema de Quincke. Mientras que para algunos tipos de acné puede estar recomendado el consumo de levadura de cerveza por sus propiedades nutricionales, para otros tipos de acné, como el acné iatrogénico, la vitamina B que es abundante en la levadura de cerveza, puede resultar perjudicial.

Respecto a la presencia de ácidos nucleicos (principalmente ARN) se hace necesario recomendar una restricción en el consumo de la levadura en pacientes con aumento del ácido úrico ya que la levadura contiene 6-8% de ácidos nucleicos contra un 2% estimado para la carne. Las investigaciones han demostrado que pueden consumirse 20 g. de levadura seca por día sin inconvenientes en pacientes con ácido úrico alto o gota. Por su bajo contenido en sodio, la levadura de cerveza, puede ser utilizada en hipertensos.

No se debe confundir la levadura de cerveza para consumo humano con la levadura de cerveza desecada virgen ya que esta última es un polvo cuya propiedad es la fermentación de carbohidrato. La ingesta de este tipo de levadura podría producir trastornos gastrointestinales. Finalmente, cabe señalar que la levadura de cerveza no ha probado su seguridad en el embarazo, por lo que se recomienda mucha precaución especialmente en el primer trimestre de gestación.

La Comisión E de Alemania (órgano de contralor sanitario) recomienda no suministrar la cepa Hansen CBS 5926 (ver más adelante) a niños sin una debida supervización profesional.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tomada junto a ciertos antidepresivos IMAO (inhibidores de monoaminooxidasa), puede elevar la presión arterial. Junto a antimicóticos, puede bloquear la actividad de éstos (Vanaclocha B. y Cañigueral S, 2003).

USO ALIMENTARIO

A nivel alimenticio se consumen tres clases de levadura: la de *cerveza* (bastante amarga), la de *panadería* (tiene mejor sabor), y la *torula,* obtenida a partir del aserrín de madera, en la fabricación del alcohol. La más recomendable es la primera, sobre todo al natural. No obstante, conviene aclarar que en el tratamiento para librarla de su sabor amargo, se utiliza la soda cáustica (hidróxido de Na), ácido clorhídrico y carbonato de sosa, destruyendo sus vitaminas en casi un 70 %.



La levadura de cerveza suele incorporarse en forma de crema, diluida con cerveza, incluida en jugos, o bien en forma de extracto, espolvoreando los alimentos. Cada 100 kilos de crema se obtienen 7 kilos de extracto seco en polvo o pequeñas escamas, que se expende en los comercios especializados, en pequeños paquetes para su cómodo consumo y fácil conservación. El uso de las levaduras en la alimentación se halla además favorecido por su estabilidad (aunque se aconseja no alcanzar temperaturas mayores de 100 ° C, para evitar destruir ciertas vitaminas). Es compatible con una gran variedad de dietas y es fácil de incorporar en todo tipo de alimentos.

A nivel farmacéutico existen presentaciones en forma de cápsulas o comprimidos. Con la levadura en forma de crema pueden prepararse muy buenas imitaciones del paté de carne. Añadiendo a la levadura germen de trigo, su acción queda potenciada con el aporte de vitaminas A, B, y E, lo que resulta altamente beneficioso para el organismo.

Si se consume en polvo junto a germen de trigo (mezclados con yogurt), se obtiene adicionalmente una buena cantidad de calcio y vitamina B para el organismo. En estos casos se mezclan en el yogurt, dos cucharaditas de levadura en polvo, una de germen de trigo y se edulcora a voluntad con miel. Como resultado se obtiene un producto energizante, muy bien tolerado y de alto valor nutritivo.

DOSIS

- El consumo de 20 a 30 gramos diarios de levadura de cerveza proporciona, a una persona adulta de 70 kg de peso, entre el 15 y el 17 % de la ingesta diaria recomendada de proteínas, de ello deriva que la levadura de cerveza sea un suplemento proteico bastante útil en dietas vegetarianas o simplemente dietas hipocalóricas deficientes en este nutrimento.



- La Comisión E de Alemania recomienda para adultos 6 g al día. Para la prevención de la diarrea del viajero: 250-500 mg/día de la cepa CBS 5926, comenzando el tratamiento 5 días antes del viaje.
- En personas alimentadas con sonda gástrica se puede añadir 500 mg de levadura por litro de solución.
- En acné se preconizan 750 mg/día.
- En caso de levadura fresca se preconiza una dosis diaria de 10-15 g, mientras que de levadura seca la dosis recomendada es de 4-10 g/día (Peris J. et al., 1995).

INDICACIONES

Popularmente se emplea como antiasténico, antianémico, en convalescencias, como regulador intestinal, para tratar vaginitis, coadyuvante en diabetes, reforzador hepático, para el tratamiento de aftas bucales, acné, forunculosis y seborrea (Vanaclocha B. y Cañigueral S, 2003).



La Comisión E de Alemania diferencia dos cepas de levadura de cerveza: la clásica y la Hansen CBS 5926 (levadura vivificable). Para la primera establece como indicaciones: pérdida de apetito y suplemento para las formas crónicas de acné y forunculosis. En el segundo caso, debido a su mayor actividad antibacteriana, aprueba su uso para el tratamiento sintomático de la diarrea aguda y como coadyuvante en el acné crónico.

Referencias

- Aghdamshahriar H; Nazer A. y Ahmadzadeh A. The effect of yeast (Saccharomyces cerevisiae) in replacement fish meal and poultryby product protein in broiler diets. XII European Poultry Conference, Verona, Italia (2006).
- Barahona Garrido J.; Sarti H.; Barahona Garrido M. et al. Serological markers in inflammatory bowel disease: a review of their clinical utility. *Rev Gastroenterol Mex.* 74(3):230-237 (2009).
- Código Alimentario Argentino. Correctivos y coadyuvantes. Capítulo XVI, artículo 1255. (2009).
- Bueno Cortés M.. La levadura de cerveza *(S. cerevisae).* Instituto de Medicina Biológica y Antienvejecimiento. Obtenido el 20 de setiembre de 2009 en: http://www.biosalud.org/archivos/divisiones/4levadura%20de%20cerveza.pdf)(2009)
- Dassopoulos T, Nguyen G, Talor M, Datta L, Isaacs K, Lewis J, Gold M, Valentine J, Smoot D, Harris M, Oliva-Hemker M, Bayless T. NIDDK IBD Genetics Consortium, Burek CL, Brant SRNOD2 Mutations and Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Are Risk Factors for Crohn's Disease in African Americans. *Am J Gastroenterol.* Oct 13. Epub ahead of print (2009).
- Elmadfa I. *La gran guía de la composición alimentaria*. Ed. Integral, España. (1994).
- Fox B. y Cameron A. *Ciencia de los alimentos, nutrición y salud*. Grupo Noriega Ed. (1992).
- Ghoneum M, Badr El-Din N, Noaman E, Tolentino L. *Saccharomyces cerevisiae*, the Baker's Yeast, suppresses the growth of Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Cancer Immunol Immunother.* 57(4):581-92 (2008).
- Hoffmann K., Cook J., Joyce J. Brown D., Schultz L., George H., Rosolowsky M. et al. Sequence determination of human papillomavirus type 6ª and assembly of virus-like particles in Sacchromyces Cervisiae. *Virology,* 209 (2): 506-518.(1995).
- Markmann C. La levadura de cerveza. Obtenido el 20 de octubre de 2009 en: http://www.alimentacionsana.com.ar/Informaciones/novedades/La%20levadura%20de%20cerveza.htm

- Menacho Márquez M. y Murguía J. Yeast on drugs: Saccharomyces cerevisiae as a tool for anticancer drug research. *Clin Transl Oncol.* 9(4):221-8 (2007).
- Messing N. Curar con levadura de cerveza. Rev Cuerpomente. Nº 13, pp. 70-3. España (1992).
- Peralta M.; Miazzo R y Nilson A.Levadura de cerveza en la alimentación de pollos de carne.*Redvet* 9 (10): 1695-1704 (2008).
- Peris J.; Stubing G. y Vanaclocha B. *Fitoterapia Aplicada.* Edit. MICOF, Valencia, España (1995).
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. Fitoterapia: vademecum de Prescripción. Masson Ed. España. (2003).
- Yoon T, Kim T, Lee H, Shin K, Yun Y, Moon W, Kim D, Lee K. Anti-tumor metastatic activity of beta-glucan purified from mutated *Saccharomyces cerevisiae. Int Immunopharmacol.* 8(1):36-42 (2008).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: LINO O LINAZA



Nombre Científico: *Linum usitatissimum* L.

Familia: Lináceas.

Nombres Populares:

Español: *lino, linaza.*
Portugués: *linho, linhaça.*
Inglés: *flax, linseed.*
Otros: *lin (Francés), lino (Italiano), Lein (Alemán).*

INTRODUCCIÓN

Se trata de una planta anual, caracterizada por presentar una altura de entre 30 y 130 cm, tallos erectos glabros, hojas estrechas, alternas, verde-glaucas, lineares o lanceoladas, con tres nervaduras, pudiendo llegar a medir hasta 5 cm de largo. Las flores pueden presentar colores variados: azules (la mayoría), rojas o blancas, con cinco pétalos, dispuestas en panículas terminales erectas, haciendo su aparición en verano. Los pétalos suelen durar apenas unas horas., coincidente con la luz solar. El fruto asemeja una cápsula globulosa, de color amarronado, el cual cobija las semillas, brillantes y planas.

HÁBITAT

El *lino* es originario de Asia (posiblemente del Cáucaso) estando ampliamente distribuido en el resto del mundo. Crece sobre terrenos sembrados, terraplenes, taludes, baldíos, siendo en muchos países cultivado con fines industriales y medicinales. Entre los países productores de *lino* figuran Holanda, Inglaterra, Argentina, Marruecos, Turquía, Estados Unidos, Bélgica, Rusia, India y Oriente medio.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las semillas maduras desecadas, de las cuales se hace la harina de linaza y se extrae el aceite. El sabor es ligeramente oleoso, o mucilaginoso si la droga se mastica. En caso de conservarse semillas trituradas, la Farmacopea Alemana (1996) recomienda no sobrepasar las 24 hs.



Existen cultivos que emplean semillas grandes con las cuales se obtiene aceite, mientras que otros emplean semillas pequeñas de las cuales se obtiene fibra textil de los tallos. Luego de la floración, se arrancan las plantas y se colocan en atados que se remojan en agua para que se descompongan parcialmente. Esto hace que resulte luego más sencillo separar las fibras de los tallos.

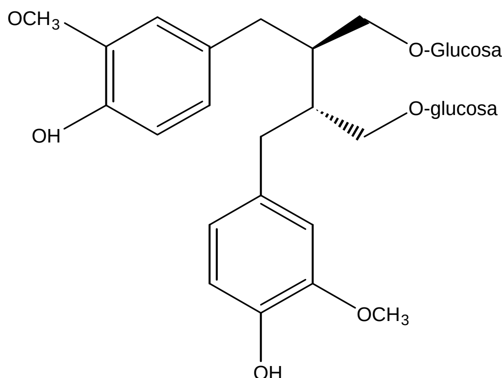
HISTORIA

Entre las actuales plantas cultivadas, el *lino* es sin lugar a dudas una de las más antiguas, siendo empleada en Babilonia, Mesopotamia y Egipto desde hace 7.000 años aproximadamente. Existen registros que indican que los egipcios utilizaban el *lino* para confeccionar los lienzos con los que solían envolver sus momias. El término *Linum* deriva del latín *linea=fibra.* La gran cantidad de empleos que proprocionaba el *lino* hizo que se le adicionara como nombre de especie *usitatissimum = muy usado.*
Los antiguos israelíes secaban el *lino* echándolos sobre los techos de sus casas. Este hecho es mencionado en la Biblia (Josué 2,6) en donde Rahab pudo esconder a los espías que Josué mandó a Jericó en los techos abarrotados con tallos de *lino*, siendo buscados por el mismo rey de Jericó. Asimismo la Biblia señala la preparación del *lino* como una de las virtudes del ama de casa: *" ...ella se procura lana y lino y hace las labores con sus manos..."* (Proverbios 31, 13).
El *lino* fue introducido posteriormente en el norte de Europa por los romanos y más tarde promocionado a través de las expediciones de Carlomagno. Hipócrates y Teofrasto ya promocionaban las semillas de lino como antiinflamatorias de mucosas. Plinio el Viejo había elaborado 30 remedios empleando en todos ellos al lino como ingrediente.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite graso o aceite de linaza (30-40%): Compuesto principalmente por ácidos grasos esenciales poliinsaturados *(oleico, linolénico cis-linoleico y alfa-linoleico)* y fracciones del tipo Omega-3*.*

Otros: *mucílagos* (3-10%) conformados principalmente por los monosacáridos: *xilosa, galactosa, ácido galacturónico*, *ramnosa* y en menor medida *arabinosa, fucosa y glucosa;* heterósidos cianogenéticos (0,1-1,5%)**:** *linustatina, neolinustatina (diglucósidos), lotaustralina* y *linamarina* (monoglucósidos sólo presentes en partes vegetativas de la planta o semillas maduras); trazas de *ácido prúsico, fibra soluble* (pequeñas porciones de *pectina), fibra insoluble (20-25%)* conformada principalmente por *celulosa; provitamina A, vitaminas B, D y E, fitosteroles (estigmasterol, sitosterol, avenasterol, colesterol), lignanos (secoisolarici-resinol diglucósido* y en menor medida *isolariciresinol, matairesinol* y *pinoresinol), fosfolípidos* (0,7%) y una enzima: *linamarasa.*



secoisolariciresinol-diglucósido

COMPOSICIÓN ALIMENTARIA

Análisis Proximal cada 100 g de semillas frescas (Duke J. & Atchley A., 1986): calorías 498; agua (6,3 g); proteínas (18 g); grasa (34 g); carbohidratos totales (37,2 g); fibra (8,8 g); ceniza (4,5 mg); calcio (271 mg); fósforo (462 mg); hierro (43,8 mg); tiamina (0,17 mg); riboflavina (0,16 mg) y niacina (1,4 mg).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las semillas de *lino* son empleadas especialmente en casos de constipación habitual, gastritis, colitis y como hipolipemiantes. En la actualidad parecen jugar un importante papel en la prevención de cánceres ginecológicos e intestinales, como así también un factor auxiliar paliativo en casos de lupus. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios por áreas temáticas.

Actividad Laxante

El alto contenido en *mucílagos,* de naturaleza urónica, le confiere una acción laxante mecánica o de volumen (al igual que el *plantago* y el *psyllum)* lo cual actúa como formador de masa gracias a su poder expansor en contacto con líquido, conllevando a un incremento del peristaltismo intestinal (en especial el intestino grueso) y a una lubricación de la mucosa que genera una superficie deslizante para el paso de la materia fecal. El efecto aparece a las 18-24 horas posteriores a la toma (Vanaclocha B y Cañigueral S, 2003).
El *mucílago* está localizado en el episperma, y a su accionar se suma la *celulosa* (esta última ubicada en la testa seminal). En la conformación del mucílago hallamos una fracción ácida mayoritaria (15-65%) y una neutra (alrededor del 20%). Contienen una capacidad de absorción de agua de 1.600-3.000 g por cada 100 g.(Wichtl M., 1994). La acción laxante (indicada en estreñimiento habitual, colon irritable o colon alterado por abuso de laxantes) es consecuencia de la estimulación del peristaltismo intestinal por aumento del volumen debido al reflejo de distensión (Kumar A. et al., 2007). Los mucílagos brindan, a su vez, una acción protectora en mucosas dañadas (gastritis, enteritis).



Metabolismo de Carbohidratos y Grasas

Su alto contenido en fibra soluble lo hace apropiado en los regímenes de pacientes diabéticos. En la Universidad de Toronto se llevaron a cabo estudios en humanos a doble ciego *versus* placebo, observándose que los grupos que recibían aceite de semilla de *lino* presentaban un incremento del 27% en los test de tolerancia a la glucosa respecto a los grupos control (Foster S., 1997).
A nivel lipídico el aceite de lino demostró ser una buena fuente de ácidos Omega-3 (alfa-linolénico). Estudios realizados en pacientes con hiperlipidemia de diferentes orígenes, demostró que la administración de semillas de *lino* en la ración alimenticia diaria a lo largo de tres meses, disminuye el riesgo de aterogénesis y la agregación plaquetaria vía *trombina*, de manera significativa (Bierenbaum M. *et al*., 1993). Asimismo, la administración de 30 g/día de semillas de *lino* a pacientes con nefritis lúpica demostró reducir la viscosidad sanguínea y los niveles de LDL colesterol de manera significativa, en tanto los niveles de HDL no mostraron variaciones (Clark W. *et al*., 1995).

A nivel experimental, el suministro oral en ratas de semillas de lino junto a acetato, demostró reducir la propiedad oxidativa y la hiperlipidemia que genera en forma aislada dicha sustancia. Estos resultados serían en gran medida debidos a los lignanos de las semillas (Newairy A. et al., 2009).

En un estudio clínico doble ciego realizado en 38 mujeres post-menopáusicas con hipercolesterolemia de diferente origen, se pudo comprobar que las semillas de *lino* y *girasol* (38 g en cada caso) administradas a lo largo de seis semanas, resultan efectivas en la reducción del colesterol total (6.9% y 5.5% respectivamente). En el caso de las semillas de *lino*, la reducción del LDL-colesterol fue mucho más marcada que en el grupo que recibió *girasol*. En ninguno de los dos grupos se observaron cambios en los niveles de HDL-colesterol y triglicéridos (Arjmandi B. *et al*., 1998).



Asimismo, la inclusión de *soja* y semillas de *lino* como enriquecedores de alimentos demostró producir leves descensos en los niveles de lípidos sanguíneos en mujeres postmenopáusicas con moderada hipercolesterolemia, luego de 4 semanas de tratamiento (Ridges L. *et al*., 2001). Otro estudio clínico, randomizado a doble ciego, efectuado en mujeres postmenopáusicas a quienes se les suministró 40 g/día de semillas de *lin*o durante 3 meses de tratamiento, determinó un descenso de los parámetros lipídicos, pero sin afectar los biomarcadores indicadores de formación o reabsorción óseo (Lucas E. *et al*., 2002).

Las semillas de *lino* administradas a 18 voluntarios sanos dentro de una dieta rica en fibras y ácidos grasos poliinsaturados, produjo luego de 4 semanas de tratamiento, un incremento en la concentración de enterolactonas en sangre (al doble respecto a cifras basales), como así también un incremento significativo de los ácidos *alfa-linolénico, eicosapentanoico* y *docosapentanoico* (Tarpila S. *et al*., 2002).

Un estudio canadiense determinó que el lignano *secoisolariciresinol diglucósido* (0,97 - 3,07 %, presente en la fracción desgrasada del extracto) administrado a conejos con dieta hiperlipídica en una dosis de 15 mg/k diarios durante 8 semanas, demostró una reducción del 33% del colesterol total y un 73% de reducción de placas ateromatosas en aorta tras el examen anatomo-patológico (Muir A. *et al.,* 1997).

Debido al alto valor calórico de las semillas de *lino* (100 g = 470 calorías) las personas con exceso de peso únicamente deben consumir (para obtener efectos laxantes mecánicos) las semillas enteras ya que salen intactas por materia fecal. Ello se debe a que al no estar trituradas, no hay escisión o liberación de la fracción grasa. Lógicamente, la semilla entera no brinda la acción lubricante adicional que genera el desprendimiento del aceite fijo. A nivel circulatorio, el tenor en ácidos grasos Omega-3 de las semillas de *lino* ha demostrado incrementar la compliance arterial en sujetos obesos (Nestel P. *et al*., 1997).



Oncología experimental

Varios estudios realizados en animales demostraron la utilidad de las semillas de *lino* en la reducción de incidencia de cáncer en ratas. En efecto, la suplementación de semillas de *lino* en una dieta rica en grasas demostró reducir la incidencia de cánceres mamarios (39-55%) y aberraciones nucleares (59-66%) en los animales (Serraino M. & Thompson L., 1991). Otro estudio, esta vez hecho en Australia con lignanos provenientes del *lino* sobre 144 mujeres, determinó una menor incidencia de cáncer de mama en el grupo activo respecto al grupo control (Ingram D. *et al*., 1997).

En otros ensayos, la administración de los carcinógenos *azoximetano* y *dimetil-benzantraceno* en ratas alimentadas con 10% y 5% de semillas de *lino* y sus lignanos por separado demostraron una disminución del 50% en la incidencia de cáncer de colon y de mama respectivamente (Rickard S. *et al*., 1999). En ratas tratadas con *N-metil-N-nitrosourea*, el aporte de semillas de *lino* en su dieta diaria (5%) o de su principal lignano *(secoisolariciresinol)* demostraron reducir los niveles plasmáticos de IGF-1 (Insulina Growth Factor-1), uno de los factores relacionados con el incremento de riesgo de cáncer de mama (Rickard S. *et al*., 2000).

En el mecanismo de acción jugarían un papel muy importante los lignanos del *lino*, como el *secoisolariciresinol diglucósido,* el cual por acción de la flora intestinal se convierte en *enterodiol* y *enterolactona.* Se ha podido comprobar que ambos lignanos ácidos también pueden formarse a partir de fibra vegetal por intermedio de bacterias intestinales del género *Clostridium* (Setchell K. *et al*., 1980; Serraino M. & Thompson L., 1992).

Los *lignanos* han demostrado contribuir a descender excesivos niveles de estrógenos circulantes a través de la estimulación de globulinas específicas coligantes de estrógenos, y por otra parte por inhibición de la enzima *aromatasa* (Adlercreutz H. *et* al., 1993). A diferencia de otros integrantes del género *Linum,* no se pudieron aislar *podofilotoxinas,* las cuales se emplean en terapias oncológicas (Konuklugil B., 1996). Respecto a la concentración de *lignanos*, las semillas de *lino* contienen entre 75-800 veces más cantidad de *secoisolariciresinol diglucósido* que cualquier otra fuente vegetal (Haggerry W., 1999).

Área Ginecológica

La presencia de precursores de *lignanos* en las semillas de *lino* parecería influir sobre las disfunciones ováricas debido a que estas sustancias tendrían relación, aunque débil, con las hormonas sexuales femeninas. En efecto, expertos de las Universidades de Rochester (New York) y Minnesota comprobaron que la baja cantidad de fibras y lignanos contenidos en las dietas occidentales, predisponen a las disfunciones ováricas, entre ellas los procesos anovulatorios y, por ende, un mayor riesgo de cáncer de mama como ya se ha visto. De ahí la importancia de una buena alimentación con isoflavonas de *soja* y lignanos de las semillas de *lino* (Phipps W., 1993; Arjmandi B., 2001).

En un estudio randomizado realizado sobre 31 mujeres postmenopáusicas en buen estado de salud, el consumo de semillas de *lino* demostró incrementar de manera dosis-dependiente la eliminación urinaria de *enterodiol* y *enterolactona*, pero no de *metairesinol* (Hutchins A. *et al*., 2000). Asimismo, en otro grupo de 28 mujeres postmenopáusicas, la administración en la dieta diaria de semillas de *lino* (5-10 gr/día) demostró disminuir la tasa sérica de *17-beta-estradiol* y *estrona*, en tanto incrementó los niveles de *prolactina*. No hubo modificaciones serológicos en los niveles de *androstenediona, progesterona, testosterona, testosterona libre, dehidroepiandrosterona, globulinas ligantes de hormonas sexuales* y *sulfato de dehidroepiandrosterona* (Hutchins A. *et al*., 2001).



Actividad Antiinflamatoria

La infusión de las semillas por vía externa, debido a su riqueza en mucílagos, ha demostrado en varios tests realizados en distintas poblaciones (Italia, Guatemala) propiedades antiinflamatorias y antineurálgicas, en dosis de 750-1.000 mg/k (Cappeletti E., 1982; Quiñonez A., 1990).

Vale la pena recordar que los ácidos grasos Omega-3 se trasforman dentro del organismo en compuestos antiinflamatorios como el *ácido eicosapentanoico* (EPA). Estudios preliminares dan cuenta de los beneficios de las semillas de *lino* en pacientes con artritis reumatoidea, en cuanto a la reducción del dolor y síntomas asociados (30% aproximadamente). En efecto, las semillas de lino demostraron reducir dos citoquinas involucradas en el proceso de esta enfermedad: *IL-1β (interleuquina 1-beta)* y el *TNF-α (Factor de Necrosis Tumoral-alfa).* La reducción de ambas citoquinas fue del 74% y 80% respectivamente (Caughey G. *et al*., 1996).

Otras Actividades de Interés

Los ácidos grasos presentes en la semilla *(ácido araquidónico* y *ácido linoleico)* demostraron ejercer hepatoprotección en ratas luego de la administración de etanol en altas dosis (Handa S. *et al*., 1986). Asimismo, una dieta rica en semillas de *lino* y su aceite disminuye el peso y el contenido graso del hepatocito de gallinas con sindrome hemorrágico por hígado graso (Schuman B. *et al*., 2000). En relación a su tenor en aceites Omega-3 varios estudios han confirmado el carácter antioxidante de los mismos. En ese sentido el lignano *secoisolariciresinol* y sus metabolitois *enterodiol* y *enterolactona* demostraron inhibir la peroxidación del *ácido linoleico in vitro* (Kitts D. *et al*., 1999).



En otro orden de cosas un estudio efectuado en 9 humanos portadores de nefritis lúpica, el empleo de semillas de *lino* a razón de 15, 30 y 45 g diarios logró disminuir y retrasar la evolución del proceso. De acuerdo al análisis de los diferentes parámetros hematológicos la dosis de 30 g diarios resultó ser la más efectiva. Tras realizar la experiencia en ratas, se pudo determinar que en el mecanismo de acción juegan un rol gravitante los lignanos del *lino*, en especial el *secoisolariciresinol*, como inhibidores del FAP (Factor de Agregación Plaquetaria) el cual es responsable de generar complicaciones en la evolución de la enfermedad (Clark W. *et al*., 1995; Clark W. *et al*., 2000).

Las semillas de *lino* constituyen un buen aporte de hierro en casos de anemia (Brinker F., 1998). El aceite hidrolizado proporciona, además de su valor nutricional, propiedades dermatológicas muy útiles en eczemas y psoriasis (existirían en estas patologías déficits de ácidos grasos poliinsaturados) y actividad antibacteriana en lesiones dérmicas debidas a *Staphylococcus aureus.* Dicha actividad antibacteriana reviste importancia ya que fue demostrada en casos de cepas resistentes a la *meticilina.* Entre los principios activos inhibitorios del *lino* destacan el *ácido linolénico* y la *linatina* (Vidal Ortega C., 1995; De Smet P.. *et al.,* 1997). En cambio los extractos acuoso y etanólico han demostrado ser inactivos frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Planter, 1989).

El aporte de aceite de *lino* en la dieta de ratas con déficit de *vitamina E* demostró producir efectos antimaláricos, los cuales se deberían a la presencia del *ácido alfa-linolénico*. Esto coincide con la actual tendencia a administrara ácidos Omega-3 de pescados en pacientes con paludismo (Levander O. & Ager (Jr) A., 1995). La administración de semillas de *lino* en la dieta diaria (15%) de ratas con trasplante renal se ha investigado como potencial auxiliar en la prevención de rechazos. Al finalizar del estudio se pudo observar que no hizo falta administrar drogas inmunosupresoras (Haggerty W., 1999). Por otra parte, se pudo constatar que el suministro de *secoisolariciresinol* en ratas en período de amamantamiento, pasa a leche materna y promueve una mejor osificación de la descendencia, la cual se mantiene hasta la aparición de las hormonas sexuales (Ward W. *et al*., 2001).

La terapia oral con aceite de lino en cápsulas (1-2 g/día) demostró reducir la inflamación superficial y mejorar los síntomas de queratoconjuntivitis sica en un ensayo clínico, randomizado, en pacientes con sindrome de Sjögren's (Pinheiro M. et al., 2007). Experimentalmente el suministro de extractos acuosos de semillas de lino demostraron neutralizar significativamente la secreción ácida en estómago, aunque sin generar efectos gastroprotectores en mucosa (Mequanente S. et al., 2006).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las semillas de *lino* son por lo general bien toleradas. En caso de no tomarse con abundante líquido (mínimo 200 ml) pueden generar flatulencias o dilataciones en tracto digestivo, con peligro de obstrucción. Por ello no se debe administrar en casos de disfagia o divertículos esofágicos. Las semillas de *lino* contienen *heterósidos cianogenéticos* (tóxicos respiratorios) aunque en escasa cantidad (25-50 mg por cada 100 g). En condiciones normales, la administración de 100 g de semillas trituradas hace que por hidrólisis se liberen esos 25-50 mg de *ácido cianhídrico* por acción de las enzimas *linustatinasa* y *linamarasa*. Si bien esta cantidad de *ácido cianhídrico* es tóxica, el medio ácido estomacal inhibe la acción enzimática (Wichtl M., 1994).

Incluso en un medio relativamente ácido, sólo se hidrolizan menos del 1% de los heterósidos. Cabe señalar además que el tiempo de reacción es relativamente largo (cerca de 4 horas) y permite que el *ácido cianhídrico* liberado se metabolice por acción de la enzima mitocondrial *rodanasa (transulfurasa)* en *tiocianato,* compuesto mucho menos tóxico.(Schilcher H. *et al.,* 1986). Por todo ello la administración de semillas de *lino* se considera bastante segura para el organismo, más allá de que como medida precautoria muchos médicos aún recomiendan administrar las semillas enteras. Incluso 20 sujetos sanos a los cuales se les suministró 150-300 mg de semillas trituradas a lo largo de 4 semanas, no evidenciaron señales de intoxicación. Tampoco una dosis única de 100 g de semillas no produjo aumentos significativos de ácido cianhídrico o tiocianatos en sangre (Schulz V., 1983).



Las semillas también contienen una proteína denominada *lineína,* que hace que la harina resulte tóxica por vía interna. Sin embargo, esto no ocurre con las semillas enteras debido a que al no digerirse, sólo actúan los mucílagos de la cubierta seminal, responsables de la acción laxante-demulcente (Peris J. *et al*., 1995). En caso de prescribir la harina (fresca), sólo se hará en uso externo.

Las semillas contienen *l-amino-d-prolina,* un antagonista de la *piridoxina,* encontrándose en forma de péptido con el *ácido glutámico* dando lugar a un compuesto conocido como *linatina.* Administrada simultáneamente con *piridoxina* en gallinas, se inhibe en gran parte el efecto tóxico de la *l-amino-d-prolina.* Esta sustancia, *in vitro,* forma un complejo con la *piridoxina* denominado *hidrazona,* de manera tal que la vitamina no puede cumplir su función en el metabolismo de los aminoácidos. La calefacción intensa y la extracción con agua eliminan a la sustancia responsable (Klosterman H. *et al*., 1967; Liener I., 1980).

A nivel veterinario la administración de semillas de *lino* a ovejas y ratones produce efectos goitrogénicos debido a la presencia de *tiocianatos*. Por otra parte se han señalado casos de necrosis en el hocico de animales de corral debido al consumo de mucílagos de la semilla de *lino* (De Smet P., 1987). Las cantidades de *ácido prúsico* contenidas en el lino (presente también en el *tabaco)* son insignificantes como para generar toxicidad, pero no obstante se recomienda no excederse de las dosis recomendadas. A su vez, las semillas de *lino* suelen acumular *cadmio*, por lo que el Departamento Federal de Sanidad de Alemania ha fijado como límite tolerable hasta 0,3 mg/k.

Los extractos acuoso y etanólico en dosis de 500 mg/ml demostraron escasa toxicidad en los tests realizados sobre peces del género *Mollinesia* (PLANTER 1989). En el test de Ames, no evidenciaron mutagenicidad sobre *Salmonella typhimurium* TA98 y TA102, con una CL_{50} > 1 g/ml. (Mahmoud I. *et al*., 1992). En tests sobre ratas macho la exposición prenatal y postnatal con semillas de *lino* en la alimentación diaria a diferentes concentraciones no produjo alteraciones en la estructura testicular ni ha afectado la espermatogenesis (Sprando R. *et al*., 2000).
Las alteraciones por enrarecimiento o rancidez de la harina o del *aceite de linaza* suelen provocar irritación cutánea, por tal motivo se recomienda su molienda rápida o emplear las *semillas amarillas* que no precisan molerse o trocearse previamente (Morales C., 1994). Se han detectado casos de anafilaxia idiopática en algunos consumidores de *lino*, como así también casos de rinitis y asma alérgica en granjeros que durante la cosecha inhalaron polvo de *lino.* El suero mostró elevadas concentraciones de IL-1α e IL-6, pero sin cambios en el TNF-α (De Smet P. et al., 1997; Skorska C. *et al*., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Obstrucciones digestivas, íleo paralítico, dolor abdominal agudo de cualquier origen y niños menores de seis años (Blumenthal M. *et al*., 2000). Empíricamente se habla de efectos emenagogos de las semillas de *lino*, por lo tanto habría que tener ciertas precauciones en el empleo de las mismas, sobretodo en los primeros meses de embarazo (Brinker F., 1998).

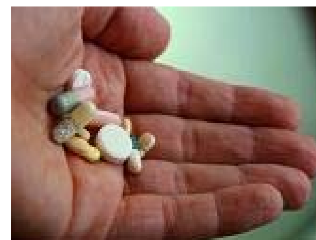
STATUS LEGAL

El *lino* fue registrado en la 4ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina. Está incluido en las Farmacopeas China (para tratar constipación e inflamaciones de piel), Francesa, Belga, Británica (BHP, 1996), Ayurvédica (para afecciones cutáneas y como laxante), Comisión "E" de Monografías de Alemania.
Muchos de los suplementos dietarios elaborados en base a *Linum usitatissimum* están estandarizados en base a un 58% de ácido *alfa-linolénico* (Omega-3). Los Ministerios de Sanidad de Bolivia y Colombia reconocen el empleo medicinal humano de las semillas de *lino* (García González M., 2000). En EE.UU se comercializa además en forma de Nutracéutico, mientras que en Canadá se permiten alegaciones que hacen referencia a mantener una buena salud en base al contenido de *ácido alfa-linolénico* (Health Canada, 2008).



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Al igual que sucede con todas las drogas mucilaginosas, la absorción de algunos medicamentos (por ejemplo hipoglucemiantes) puede verse dificultada en tomas simultáneas o muy cercanas. Tal es el caso de preparados con hierro o litio. Entre estos medicamentos y las semillas de *lino* deben existir espacios o intervalos de 30-60 minutos. Los mucílagos de lino administrados simultáneamente con fármacos antidiarreicos *(loperamida, difenoxilato, tintura de opio*, etc) pueden generar oclusión intestinal (Brinker F., 1998).



ADULTERANTES

En algunas oportunidades los cultivos de *lino,* en Argentina, son invadidos por los de *mostacilla (Brassica campestris L.)* pudiéndose encontrar ambos en algunas bolsas de venta.

USOS ETNOMEDICINALES

Las semillas se suelen emplear en casos de constipación, gastritis, afecciones respiratorias, urinarias e hiperlipidemias. Se recomienda su uso en el estreñimiento habitual, prescribiéndose entre 1 y 3 cucharas soperas diarias, ingeridas sin masticar, con bastante agua. En el resto de las patologías se puede realizar con ellas una tisana. También suele ser eficaz en casos de constipación, gastritis y hemorroides, el hecho de dejar las semillas en remojo unas ocho horas para luego beber el líquido resultante, el cual presentará un aspecto gelatinoso. Otra manera de obtener buenos resultados es incorporarlas en el *muesli* del desayuno. En cuanto al aceite, se prescribe en base a 1-3 cucharadas soperas al día.



La decocción de las semillas puede ser aplicada en forma de compresas o lavados (eccemas, forúnculos, absesos) o enemas (constipación). Asimismo el aceite puede ser aplicado localmente en procesos dermatológicos. En India suelen emplear las semillas de *lino* tostadas y pulverizadas en casos de disentería, administrándose entre 20 y 25 g mezclados con igual cantidad de azúcar, tres veces al día. En Marruecos hacen infusiones con las semillas como vermífugo y en el caso de las mujeres, para incrementar la leche durante la lactancia. También emplean la infusión en casos de dismenorreas, añadiendo un poco de aguardiente de higo.

De recordarse que la *harina de linaza* es tóxica por vía interna, sin embargo se puede aplicar tópicamente en la preparación de *sinapismos,* especie de cataplasmas elaboradas con las harinas de *mostaza* y *lino,* para ser aplicadas en casos de forúnculos y absesos.

OTROS USOS

El *lino* es importante no sólo en la industria textil (se emplea la fibra de los tallos) sino también en la fabricación de pinturas y barnices por su elevado poder secante. La pulpa de las semillas, luego de extraído el aceite, sirve de forraje para el ganado vacuno.

FORMAS GALÉNICAS

- **Infusión:** 5-10 g/taza. Se pueden emplear semillas enteras o abiertas (estas últimas no trituradas). Puede suministrarse hasta 3 veces al día.
- **Uso tópico:** La decocción de la semilla (30-50 g/l) puestas a hervir durante tres minutos. Se aplica en forma de cataplasma caliente.
- **Aceite:** 5-30 ml del aceite en vehículo como purgante.

CURIOSIDADES

- En la Francia del siglo VIII, Carlomagno dictó una serie de leyes entre las cuales imponía el consumo de semillas de *lino* a sus súbditos para que conservaran la salud. Asimismo, Mahatma Gandhi hacía referencia a las cualidades de esta planta en los siguientes términos:*" ... allá donde la linaza se convierta en un alimento habitual para el pueblo, mejorará la salud...".*

Referencias

- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noreste Mexicano*. Ediciones Castillo. México. 1ª. Ed. (2000).
- Aldercreutz H.; Bannwart C.; Wahala K. et al.: Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J. Ster. Biochemistry. Mol. Biol*. 44 (2): 147-53 (1993).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arjmandi B.; Khan D.; Juma S. et al.: Whole flaxseed consumption lowers serum LDL-cholesterol and lipoprotein concentrations in postmenopausal women. *Nutrition Res*. 18 (7): 1203-14 (1998).
- Arjmandi B.: The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency*. J. Am. Coll. Nutr*. 20 (5): S398-S402 (2001).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* Masson S. A. 3ª Edic. Barcelona. (1998).
- Bierenbaum M.; Reichstein R.; Watkins T.: Reducing atherogenic risk in hyperlipemic humans with flax seed supplementation. A preliminary report. *J. Amer. Coll. Nutr*. 12 (5): 501-4 (1993).
- Blumenthal M.; Goldberg A.; Brinckmann J.: *Herbal Medicine*. *Expanded E Commission E Monographs*. ABC Editions. USA. (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Cappeletti E.: External antirheumatic and antineuralgic herbal remedies in the traditional meedicine of North-Eastern Italy. *J. Ethnopharmacol.* 6: 161-190 (1982).
- Caughey G.; Mantzioris E.; Gibson R.; Cleland L. and James M.: The effect on human tumour necrosis and interleukin-1. Production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil and fish oil. *Am. J. Clin. Nutr*. 116: 221-8 (1996).
- Clark W. *et al*.: Flaxseed: A potential treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* 48 (2): 475-80 (1995).
- Clark W.; Muir A.; Westcott N. and Parbtani A.: A novel treatment for lupus nephritis: lignan precursor derived from flax. *Lupus.* 9(6): 429-36 (2000).
- Degenhardt A.; Habben S. and Winterhalter P.: Isolation of the lignan secoisolariciresinol diglucoside from flaxseed by high-speed-current chromatography. *J. Chromatogr*. *A*. 943 (2): 299-302 (2002).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia.* Edit. Tikal. España. (1997).
- De Smet P.; Keller K.; Hänsel R. and Chandler R.: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Nº 3. Springer. (1997).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, CRC Press. (1986).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado.* Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1980).
- Foster S.: The benefits of fiber*. Herbs for Health*. Pp. 32. January-February (1997).
- Fox B. and Cameron A.: *Ciencia de los alimentos, nutrición y salud.* Limusa. Grupo Noriega Edit. (1992).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Golberg H.: Fitoterapia de la constipación*. Fitociencia*. 1 (2). 31-34 (1998).
- Haggerty W.: Flax: Ancient Herb and Modern Medicine. *HerbalGram*. 45: 51-7 (1999).
- Handa S.; Sharma A. and Chakraborti K.: Natural products and plants as liver protecting drugs. *Fitoterapia*. 57: 307-51 (1986).
- Health Canada. *Flex*. Pp. 1-7 (2008).

- Hutchins A.; Martini M.; Olson B.; Thomas W. and Slavin J.: Flaxseed influence urinary lignan excretion in a dose-dependent manner in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 9 (10): 1113-18 (2000).
- Hutchins A.; Martini M.; Olson B.; Thomas W. and Slavin J.: Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women. *Nutr. Cancer*. 39 (1): 58-65 (2001).
- Ingram D.; Sanders K.; Kolybaba M. *et al*.: Case-control study of phytoestrogens and breast cancer. *Lancet*. 350: 990-94 (1997).
- Kitts D.; Yuan Y.; Wijewickreme A. and Thompson L.: Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol. Cell. Biochem*. 202(1-2): 91-100 (1999).
- Klosterman H.; Lamoureux G. and Parsons L.: Isolation, characterization and synthesis of linatine, a Vit. B6, antagonist from flaxseed. *Biochemistry*. 6: 170. (1967).
- Konuklugil B.: Aryltetralin lignans from genus Linum. *Fitoterapia*. 67 (4): 379-381 (1996).
- Levander O. and Ager A. (Jr): Antimalarial effects of flaxseed and flaxseed oil. Cunnane S. and Thompson L. Eds. *Flaxseed in Human Nutrition.* Champaign, Illinois. AOCS Press. (1995).
- Kumar A.Lakshman K.; Prabhakarn V. and Narayana S. Laxative property of dried aqueous seed extract of *L. usitatissimum. Pharmacologyonline* 1: 371-8 (2007).
- Liener I.: *Antiniacin factor.* In: Toxic Constituents of Plant Foodstuffs. Academic Press, N. York. Pp. 446. (1980).
- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos.* 2ª Edic. Edit. Acribia. S. A. Zaragoza. (1995).
- Lucas E.; Wild R.; Hammond L.; Khalil D.; Juma S.; Daggy B.; Stoecker B. and Arjmandi B.: Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 87 (4): 1527-32 (2002).
- Mahmoud I.; Alkofahi A.; Abdelaziz A.: Mutagenic and toxic activities of several speces and some Jordanian medicinal plants. *Int. J. Pharmacogn*. 30: 81-5 (1992).
- Mequanente S.; Makonnen E. and Debella A. Gastric acid antisecretory and acid neutralizartion effect of aqueous *Trigonella foenum graecum* and *Linum usitatissimum* seed extracts on experimental models. *Pharmacologyonline* 3: 192-200 (2006).
- Muir A.; Westcott N. and Prasad K.: *Extraction, purification and animal model testing of an antiatherosclerotic lignan secoisolariciresinol diglucoside from flaxseed.* WOCMAP IIº. Abstract p-135. Argentina. Noviembre (1997).
- Nájera M.: *La Herboristería en la República Argentina.* Rev. Farmacéutica Bs. Aires. Pp. 14-19. (1989).
- Nestel P. *et al*.: Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 17 (6): 1163-70 (1997).
- Newairy AS, Abdou HM. Protective role of flax lignans against lead acetate induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats. *Food Chem Toxicol.* Jan 17. Epub ahead of print. (2009).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* Ed. MICOF. Col. Farm. Valencia. (1995).
- Phipps W.: Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle*. J. Clinical Endocrinology.* 77 (5): 1215-1219 (1993).
- Pinheiro M Jr, dos Santos PM, dos Santos RC, Barros J. de N, Passos LF, Cardoso Neto J. Oral flaxseed oil *(Linum usitatissimum)* in the treatment for dry-eye Sjögren's syndrome patients. *Arq Bras Oftalmol.* 70 (4): 649-55 (2007).
- PLANTER: Obtención y Aprovechamiento de Extractos Vegetales de la Flora Salvadoreña. Univ. El Salvador. (1989).
- Quiñonez A. Tesis. Pp. 46. Facultad CCQQ y Farmacia. USAC, Guatemala. (1990).
- Rickard S.; Yuan Y.; Chen J. and Thompson L.: Dose effects of flaxseed and its lignan on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Nutr. Cancer.* 35 (1): 50-7 (1999).
- Rickard S.; Yuan Y.; Thompson L.: Plasma insulin-like growth factor I levels in rats are reduced by dietary supplementation of flaxseed or its lignan secoisolariciresinol diglycoside. *Cancer Lett.* 161(1): 47-55 (2000).
- Ridges L.; Sunderland R.; Moerman K.; Meyer B.; Astheimer L. and Howe P.: Cholesterol lowering benefits of soy and linseed enriched foods. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 10 (3): 204-11 (2001).
- Schilcher H.; Schulz V. and Nissler A. *Z. Phytother*. 7: 113 (1986).
- SchulzV.; Gheorghiu T. and Vöuder A.: Resorption von Blausaure aus Leinsamen. *Beb. Magen. Dalm.* 13: 10-14 (1983).

- Schuman B.; Squires E. and Leeson S.: Effect of dietary flaxseed, flax oil and n-3 fatty acid supplement on hepatic and plasma characteristics relevant to fatty liver haemorrhagic syndrome in laying hens. *Br. Poult. Sci*. 41 (4): 465-72 (2000).
- Serraino M. and Thompson L.: The effect of flaxseed supplementation on early risk merkers for mammary carcinogenesis. Cancer Lett. 60 (2): 135-142 (1991).
- Serraino M. and Thompson L.: Flaxseed supplementation and early markers of colon carcinogenesis. *Cancer Lett.* 63 (2): 159-165 (1992).
- Setchell K. *et al*. *Nature.* 287: 740 (1980).
- Siddiqui M. and Husain W.: Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia*. 67 (4): 325-329 (1991).
- Skorska C.; Mackiewicz B. and Dutkiewicz J.: Effects of exposure to flax dust in Polish farmers: work-related symptoms and immunologic response to microbial antigens associated with dust. *Ann. Agric. Environ. Med.* 7 (2): 111-8 (2000).
- Sprando R.; Collins T.; Wiesenfeld P.; Babu U.; Rees C.; Black T.; Olejnik N and Rorie J.: Testing the potential of flaxseed to affect spermatogenesis: morphometry. *Food Chem. Toxicol.* 38 (10): 887-92 (2000).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Takeya K.; Matsumoto T. and Morita H.: Cyclic peptides from seeds of *Linum usitatissimum*: their immunosupressive activity and structures. Abstract A-074. 50th Annual Congress of the Society for Medciinal Plant Research. Barcelona, Spain. Sept. 8-12 (2002).
- Tarpila S.; Aro A.; Salminen I.; Tarpila A.; Kleemola P.; Akkila J.; Adlercreutz H.: The effect of flaxseed supplementation in processed foods on serum fatty acids and enterolactone. *Eur. J. Clin. Nutr*. 56 (2): 157-65 (2002).
- Vanaclocha B. y Cañigueral S. Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. España. Masson Ed. (2003).
- Vidal Ortega C.: Las plantas medicinales:una ayuda para las dietas especiales*. Natura Medicatrix*. Nº 37: 68- 71. (1995).
- Ward W.; Yuan Y.; Cheung A. and Thompson L.: Exposure to purified lignan from flaxseed alters bone development in female rats. *Br. J. Nutr*. 86 (4): 499-505 (2001).
- Wichtl M.: *Teedrogen: ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage*. Stuttgart, Germany. (1994).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: MACA

Nombre Científico: *Lepidium peruvianum* G. Chacón.



Sinonimia: *Lepidium meyenii* Walp.

Familia: Brassicáceas.

Nombres Populares:

Español: *maca, ginseng peruano, huto-huto, maka.*
Portugués: *maca.*
Inglés: *maca, peruvian ginseng.*

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba bienal, glabra, caracterizada por presentar una roseta de hojas en las plantas de fase vegetativa* y de una gran roseta de hojas y flores en las plantas de fase generativa o reproductiva**. La raíz es cónica de hasta 18 cm de longitud y 6.5 cm de diámetro, siendo la parte carnosa de la misma comestible. De acuerdo al color externo de la raíz existen diferentes ecotipos de *maca*: *amarillas, negras, rojizas y moradas.*
El tallo es muy pequeño y de él brotan las ramas secundarias postradas y recumbentes, con hojas compuestas dimorfas. El follaje arrosetado en las plantas de fase reproductiva es muy amplio y crece prácticamente adherido al suelo. Las flores se presentan en racimos de color blanquecino, en tanto los frutos son alargados y algo aplanados, midiendo entre 4-5 mm de largo por 2-3 mm de ancho. Respecto a la clasificación taxonómica, se ha sugerido que la *maca* cultivada no sería *Lepidium meyenii* sino una nueva especie conocida como *Lepidium peruvianum,* sustentado esto en diferentes muestras tomadas desde 1960 en el distrito de San Juan de la Larpa en la provincia de Huancayo (Perú).

* Se denomina *fase vegetativa* en el cultivo tradicional de la *maca* a todas las etapas de crecimiento de la planta a partir de la semilla hasta la cosecha, con producción de raíces (hipocótilos) y sin producción de semillas.
** La fase reproductiva o generativa está dada por todas las etapas del crecimiento de la planta a partir de raíces seleccionadas hasta la recolección de las semiullas, sin producción de raíces.

HÁBITAT

El género *Lepidium* es cosmopolita, con alrededor de 130 especies distribuídas en todo el mundo, de las cuales 15 habitan el territorio peruano. *L. peruvianum* es la única especie de este género domesticada en los Andes. Actualmente se halla como cultivo tradicional en los Andes Centrales del Perú, encontrándose distribuida principalmente en las regiones de Suni y Puna, pertenecientes a los departamentos de Junín y Pasco, y en las riberas del Lago Chinchaycocha, logrando llegar a alturas cercanas a los 4.338 metros s.n.m. como en Villa de Pasco.

La intensa demanda comercial ha extendido las áreas de cultivo a los departamentos de Ancash, Apurimac, Ayacucho, Huanuco, Huancavelica y Puno.

PARTE UTILIZADA

La raíz (hipocótilo).

HISTORIA

El término *Lepidium* proviene del griego *lepidion* = *pequeña escama,* en alusión a la forma plana del fruto. En tanto *maca* deriva de dos voces de la lengua chibcha: *ma* = de altura y *ca* = fuerte, excelso, significando algo así como *"alimento vigorizante que crece en la altura"*. Existen datos que hacen mención a la domesticación de esta especie hace unos 2.000 años por parte de los *pumpush* y luego por los Incas. Incluso se han encontrado restos arqueológicos que datan de uno 1.600 años a. C.



Culturas preincaicas como los *pumpush, yaros* y *ayamarcas* hacían uso de ella. Durante la época de la conquista y el virreinato, la *maca* se constituyó en elemento de tributo e intercambio. Incluso fue usada por los conquistadores para mejorar la fertilidad de yeguas y cerdos. Durante el Virreinato de la Gasca, los indios pumpush (habitaban la actual provincia de Junín) tributaban anualmente 300 cargas de media fanegada de maca cada una. La primera descripción de la *maca* le correspondió al Dr. G. Walters en 1843, en base a un espécimen colectado por un lugareño del departamento de Puno llamado Meyenii.
A partir de algunas controversias taxonómicas, en 1989 G. Chacón propone la denominación actual de *Lepidium peruvianum* para ejemplares de *maca* cultivados en Perú que diferían de los descriptos por Walters. Muchos curanderos del Perú la consideran planta "caliente", atribuyéndole innumerables propiedades.

COMPOSICIÓN OUÍMICA

<u>Glucosinolatos:</u> *isotiocianato de bencilo, isotiocianato de p-metoxibencilo, glucotropaeolina (bencilglucosinolato), metoxiglucotropaeolina.* Abundan en hipocótilos (frescos y secos), semillas y hojas.

<u>Aceite esencial:</u> Por destilación de partes aéreas se ha obtenido: *fenilacetonitrilo* (85,9%), *benzaldehido* (3,1%), *metoxifenilacetonitrilo* (2,1%) y *benciltiocianato.*

<u>Otros:</u> *aminas secundarias alifáticas, aminas terciarias, saponinas de tipo esteroidal, aminoácidos libres, uridina, ácido málico, taninos, cumarinas, flavonoides, compuestos fenólicos, triterpenos esteroidales, antocianinas, ácido metiltetra-HO-β-carbolina-3-carboxílico, ácido 5-oxo-octadecadienoico*, *macamidas o alcamidas benziladas (N-bencil-oxo-octadecadienamida, N-bencilhexadecanamida), macaenos, alcaloides* (existirían cuatro fracciones diferentes aún sin identificar).

COMPOSICIÓN ALIMENTARIA

Cada 100 g.de maca fresca contiene (Yllesca Gutiérrez M., 1994):

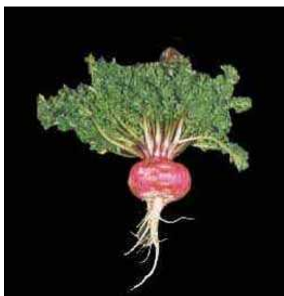
Se ha tomado un promedio de los resultados arrojados por las variedades roja, amarilla y oscura de la raíz de *maca: proteínas totales* (10-14 g/%), *grasas* (2.2 g/%), *fibra* (5.30 g/ %), *glúcidos* (63 g/%), *sales minerales* (*potasio* 1100 mg/%, *calcio* 210 mg/%, *fósforo* 300 mg/%, *magnesio* 77 mg/%, *sodio* 28 mg/%), *vitaminas* (*niacina* 40 mg/%, *tiamina* (0,48 mg/%), *riboflavina* 0.62 mg/%, *ácido ascórbico* 2.80 mg/%), *oligoelementos (cobre* 6.60 ppm, *zinc* 31 ppm, *manganeso* 21 ppm, *boro* 20 ppm), *aminoácidos (ácido glutámico, arginina, ácido aspártico, leucina, valina, glicina, alanina, fenilalanina, lisina, serina, isoleucina, treonina, tirosina, metionina, hidroxiprolina, histidina), agua* (68.70%), *cenizas* (3.60%), *kilocalorías* 384.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han señalado en la *maca* propiedades estimulantes de la fecundidad, según lo observado en varios trabajos en animales y recientemente en humanos. A su vez, la raíz de *maca* proporciona importantes elementos nutritivos. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Reproductiva – Esfera Sexual

Los primeros trabajos realizados sobre animales en la década del 60' demostraron un incremento en la fertilidad de ratas evidenciada a través del aumento en el número de crías. Los primeros análisis dieron cuenta del papel importante que cumplirían en este sentido los glucosinolatos como el *bencil-isotiocianato y el p-metoxibencil-isotiocianato,* los cuales estimularían el desarrollo de los folículos de Graaf (Chacón G., 1961). Curiosamente esta última sustancia se ha encontrado en la planta *mashua* o *añu (Tropaelum tuberosum),* especie reputada como antireproductiva o anafrodisíaca en machos, aunque reconocida como promotora de la fertilidad en hembras (Aliaga Cárdenas R. *et al*., 2000). La presencia de prostaglandinas y esteroles en los hipocótilos podrían contribuir a dicho efecto (Dini A., 1994).
En Perú se realizó un nuevo ensayo en ratas albinas ovariectomizadas utilizando el extracto hexánico de raíz de *maca* administrado intraperitonealmente, demostrando al finalizar la prueba, propiedades estrogénicas similares a las observadas en ratas sexualmente maduras, aunque de menor cuantía que las evidenciadas en el grupo tratado con *17-estradiol* (Look de Ugaz O. & Apumayta U., 1993). En otros trabajos sobre cobayos y borregos se pudo comprobar que el grupo de animales alimentados con *maca* presentaba altos índices de fertilidad, con aumento en el número y peso de las crías y un menor índice de mortalidad en los partos (Cóndor Surichaqui D., 1991; Álvarez Medrano C., 1993; Balick M. & Lee R., 2002).

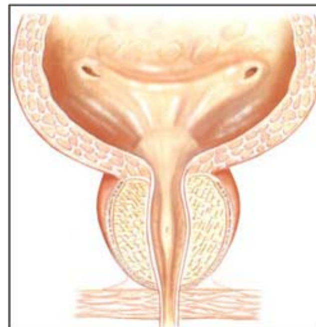


Con referencia a la reproducción de carneros en establos, se comprobó que el suministro de 80 g de *maca* en 300 cc diarios para cada animal durante 15 días, genera un aumento significativo en el volumen del semen eyaculado con aumento en la motilidad de los espermatozoides.

Asimismo, la administración de 100-200 g de *maca* diarias a vacas durante 45 días mostró incrementar significativamente el celo (Matos Tovar T., 1995). En otro trabajo en animales se pudo demostrar que el extracto lipídico purificado de maca aumenta el número de cópulas en ratas macho normales, a la vez que acorta el período de latencia intererecciones en ratas macho con disfunción eréctil (Zheng B. *et al.,* 2000).



Por otro lado, la administración del pulverizado de raíz de *maca* por vía oral a ratas macho en dosis de 15-75 mg/k durante 15 días de tratamiento, produce (en ambas dosis) un incremento en los parámetros de comportamiento sexual de los animales (Cicero A. *et al.,* 2001). De manera similar, el extracto hexánico de *maca* administrado por vía oral en dosis subagudas a ratas macho sin experiencia sexual, demostró un incremento significativo en los parámetros sexuales medidos (número de cópulas, tiempo de latencia intereréccional, etc) respecto al extracto metanólico (Cicero A. *et al*., 2002).
Una investigación efectuada en ratas macho demostró que el suministro del extracto acuoso de raíz de *maca* (66.7 mg/ml) dos veces al día por espacio de 2 semanas, produce un incremento de peso en testículos y epidídimo, no así en vesícula seminal. Del estudio efectuado en los túbulos seminíferos de los animales se pudo constatar un incremento en el número de mitosis correspondientes al estadio 9-14 de la espermatogénesis (González G. *et al*., 2001a).
Otro trabajo interesante surgió del estudio del suministro de extractos de maca en condiciones de altura, a ratas macho, a sabiendas que la altura genera disrupciones espermatogénicas. Las ratas macho fueron sometidas durante 21 días de tratamiento a una altura de 4.340 mts, recibiendo tratamiento con extracto acuoso de maca (666.6 mg), dando como resultado la no observancia de cambios o alteraciones que pudieran afectar los conductos seminíferos, epidídimo así como el conteo total de espermatozoides (Gonzales G. et al., 2004). En otro trabajo efectuado en ratas, el extracto acuoso de maca demostró incrementar la espermatogénesis en condiciones de daño testicular producido por el pesticida órganofosforado malathion (Bustos Obregón E. et al., 2005). Finalmente, el extracto liofilizado de maca amarilla (1 g/kg vía oral) demostró en ratas hembras ovariectomizadas aumento del tamaño del útero, lo cual es indicativo de incremento de fertilidad según el uso tradicional (Ruiz Luna A. et al., 2005).



A nivel prostático también han resultado interesantes los trabajos efectuados con Maca, dependiendo en estos casos de la variedad empleada. Por ejemplo la maca roja demostró a lo largo de 42 días de tratamiento, reducir significativamente en ratas macho el tamaño de la porción ventral de la próstata y su incremento de peso, tras inducción por inyección de enantato de testosterona. Los niveles de testosterona y estardiol no se vieron afectados tras el tratamiento, en línea con estudios anteriores. Sin embargo, no se pudieron observar resultados re reducción de tamaño prostático cuando los animales recibieron maca negra o amarilla (Gonzales G. et al., 2005).
En lo que respecta a experiencia en humanos, un primer trabajo clínico efectuado en 9 voluntarios sanos a lo largo de cuatro meses de tratamiento determinó que el suministro oral (en forma de tabletas) de extracto seco de *maca* (1.500-3.000 mg/día) proporciona un incremento en el volumen de semen, aumento en la movilidad y número de espermatozoides, pero sin alterar los niveles hormonales de *prolactina, testosterona, estrógenos* u *hormona folículo-estimulante* (Gonzales G. *et al*., 2001b).

Un año más tarde el mismo grupo de investigadores realizó un nuevo ensayo clínico, randomizado, a doble ciego y controlado con placebo, demostrando que la administración de 150-300 mg de extracto seco de *maca* a varones comprendidos en edades entre 21-56 años, promueve un aumento clínicamente significativo del deseo sexual hacia la octava semana de tratamiento en promedio. El análisis serológico no demostró variaciones en los niveles de *testosterona* ni *estradiol*, al igual que el grupo placebo. Tampoco hubo variaciones en la escala de Hamilton que mide modificaciones en los niveles de ansiedad o depresión (Gonzales G. *et al.*, 2002). En un nuevo ensayo clínico de 12 semanas de duración efectuado con Maca gelatinazada en individuos sanos, en dosis empleadas como a frodisíaco (1.500 – 3.000 mg), tampoco demostró afectar parámetros serológicos hormonales luego de 12 semanas de tratamiento (Gonzales G. et al., 2003).

Aporte Nutricional

El hipocótilo es consumido fresco o cocido por parte de la población. Es conocida la deficiencia en aminoácidos esenciales que generalmente poseen tubérculos y raíces alimenticias, sin embargo, la *maca* ha presentado una buena concentración de cada uno de ellos con excepción del *triptofano.* Tampoco se halló *cisteína*, pero sabemos que la misma se puede formar a partir de *metionina y fenilalanina* las cuales sí están presentes (Obregón Vilches L., 1997).
En un reciente estudio efectuado sobre 3 grupos de ratas albinas (uno alimentado con *maca* cruda, otro con *maca* cocida y el tercero con un alimento balanceado), se pudo observar que el grupo alimentado con *maca* cocida evidenció una mejor curva de crecimiento ($p < 0.05$) y valores de albúmina y proteína también superiores a los otros grupos (Canales M. *et al*., 2000). En un estudio nutricional efectuado sobre la trucha arcoiris juvenil *(Oncorhynchus mykiss)*, se pudo comprobar que aquellos peces alimentados con dietas de 10 y 15% de *maca*, tuvieron una tasa de crecimiento significativamente mayor, con aumento del apetito y mayor sobrevivencia al del grupo control (Lee K. *et al*., 2002).



Otras Actividades

El extracto etanólico de *maca* administrado a células meristemáticas de *Allium cepa,* evidenció a las 12 horas de la administración, un decrecimiento del índice mitótico (IM=7.54 respecto al grupo control con un IM=13) y un efecto citostático en las raíces tratadas con dicho extracto (Retuerto F. *et al.,* 1996). El *ácido metiltetra-HO-β-carbolina-3-carboxílico,* demostró experimentalmente ejercer algún tipo de actividad en SNC (Piacente S. *et al*, 2002). Al respecto, tres variedades de maca (amarilla, roja y blanca) fueron ensayadas durante 21 días en ratas ovariectomizadas, descubriéndose efectos antidepresivos y mejorías en los aspectos cognitivos de los animales. La variedad blanca de la maca fue la que arrojó los resultados más significativos (Rubio J. et al., 2006). Por su parte, el aceite esencial (al 1%) de las partes aéreas, y principalmente sus componentes *3-metoxifenilacetonitrilo* y *benciltiocianato*, demostraron ejercer efectos tóxicos frente a la cianobacteria *Oscillatoria peronnata* y la termita subterránea *Coptotermis formosanus* (Téllez M. *et al*., 2002).

Finalmente, por sus características nutritivas, se está empleando la maca como medio de cultivo para el crecimiento de *Trypanosoma cruzi* en pruebas de enfermedad de Chagas (Saldaña C. *et al*., 2006).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Se evaluó el grado de toxicidad aguda de un micropulverizado de *maca* en el test de *Artemia salina* y la DL_{50} en ratones. En ambos se demostró que se requerían altísimas dosis para lograr toxicidad. La DL_{50} en ratones fue calculada en más de 15.000 mg/k (Beltrán S. *et al*., 1997). En pruebas de citotoxicidad se evaluó la viabilidad de dos líneas celulares en cultivo: RAW-264.7 (correspondiente a macrófagos murinos) y HT-29 (células intestinales murinas). En ambas se llegó a una concentración de 1000 μg/ml de un extracto acuoso de *Lepidium meyenii,* sin observarse diferencias significativas en la viabilidad respecto a un grupo control (Aguilar J., 1999).
En otro trabajo se evaluó el posible efecto del extracto liofilizado del hipocótilo de *L. meyenii* en el desarrollo de los embriones preimplantacionales de ratas *Mus musculus*. Se suministró el liofilizado intraperitonealmente, en una concentración de 0 g/Kg (grupo control) y 1 g/Kg de peso corporal a dos grupos de ratonas preñadas respectivamente, desde el día 1 hasta el día 4 de preñez. Se evaluaron el estadío de desarrollo, condición y morfología embrionarias, no encontrándose efectos tóxicos del extracto de maca en el desarrollo normal de los embriones preimplantacionales de ratón (D'Arrigo G. et al., 2004).

CONTRAINDICACIONES

No existen suficientes datos científicos hasta el momento. A nivel popular algunos recomiendan no administrar *maca* en pacientes hipertensos, una recomendación similar a la que ocurre con el *Panax ginseng*.

USOS ETNOMEDICINALES Y CULINARIOS

Se considera a la *maca* como una especie muy importante desde el punto de vista nutricional en la zona andina. Las raíces se suelen lavar y poner en remojo durante 12 horas. Al cabo de ese tiempo, se observarán hinchadas y se sancocharán con la misma agua hasta que sean masticables (2-4 horas). Se puede agregar *clavo de olor, canela* y *anís* para usarse en platos dulces. Las raíces cocidas y licuadas con el mismo líquido en que se hirvieron forman una mezcla que puede usarse añadiéndose a la leche (se agrega también esencia de vainilla), a jugos de frutas, yogurt, o como un ingrediente más en mermeladas, mazamorras, ponches, cocteles y diversos dulces.
Con la *maca* se prepara una bebida fermentada conocida como *maca chicha* de agradable sabor. Los hipocótilos tostados y molidos se emplean para preparar *café de maca*. También se emplea la maca como ingrediente en diversos potajes sean estos salados o dulces. La harina se prepara a partir de las raíces secas para la fabricación de panes y galletas, pudiendo ser mezclada con *chuño* (papa seca congelada), *oca, quinua* y *soja*. Se recomienda a quien se inicia en el consumo de *maca*, se empleen pequeñas cantidades de la raíz cocinada, para ir educando el paladar. Fuera de la parte nutricional, son muy ponderadas a nivel popular sus cualidades energizantes e incrementadoras de la fertilidad, tanto en humanos como en animales.

Otros usos recomendados están en relación con un incremento del rendimiento deportivo de atletas, regulador hormonal en la mujer, afrodisíaco, antianémico, estimulante intelectual, antituberculoso y paliativo en casos de sindrOme de fatiga crónica y cáncer de estómago. La condición de *planta caliente* atribuída por algunos chamanes hace que sea prescripta en enfermedades respiratorias y reumáticas.

PRESENTACIONES COMERCIALES

Si bien existen algunos productos comerciales en base a polvo de maca en cápsulas, la mayoría de los datos sobre empleos de la *maca* hacen mención al consumo crudo o cocido de los hipocótilos en diferentes formas (ver usos culinarios) o productos en base a la harina de *maca*.

- ***Harina:*** En niños se recomienda 1-2 cucharadas diarias durante 15 días y descansar 1 semana. A partir de ahí puede tomarse intercaladamente todos los días. Puede aagregarse a jugos, leche, sopas, etc. En adultos pueden consumirse 3-4 cucharadas diarias hasta un mes. Se descansa 1 semana y luego se vuelve a reiniciar un nuevo ciclo.

- ***Extractos secos:*** Existen presentaciones comerciales en base a extractos secos (500 mg) en forma de cápsulas, con estandarización en glucosinolatos.







CURIOSIDADES

- Existe la creencia en algunos pobladores de Junín y Pasco (Perú) que esta planta no debe ser consumida por los adolescentes (hombres o mujeres) “ *pues los vuelve lujuriosos y desenfrenados*”.

- Durante la época de la conquista del imperio incaico, los españoles temían perder potencial bélico debido a las escasas pasturas de las altas cumbres que podían hacer mermar el número de caballos. Al enterarse de las propiedades nutritivas y energizantes de la *maca,* dieron orden de hacer pastar a los caballos en los campos de cultivo de esta especie.

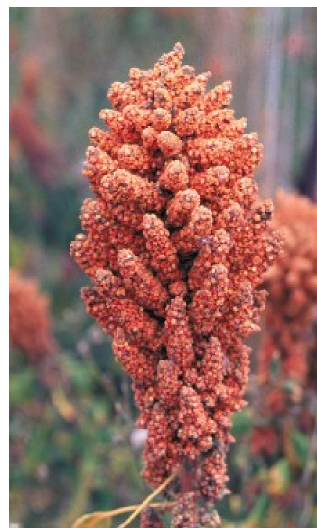
- La NASA ha adoptado incluir *maca* en la dieta de los astronautas, ya que informes del mismo organismo, revelaron una mayor lucidez, reflejos y resistencia en los mismos.

Referencias:

- Aguilar J.: *Evaluación nutricional y evaluación de toxicidad de Lepidium meyenii (maca) en ratones albinos.* Curso taller internacional sobre *maca*. 20-24 de julio. U.N.A.L.M. (Univ. Nacional Agraria La Molina). (1999).
- Aliaga Cárdenas R. y Yesid Bernal H.: *Agrotecnología para el cultivo de maca o ginseng peruano.* En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas MedicinalesIberoamericanas.* CYTED. Colombia. (2000).
- Álvarez Medrano C.: *Utilización de diferentes niveles de maca en la fertilidad de cobayos*. Tesis. Facultad de Cs.Agropecuarias. Univ. Nacional Daniel Alcides Carrión. Pasco, Perú (1993).
- Arellano P.: Plantas Medicinales y Medicamentos Vegetales en el Perú. 27-31 de octubre. UNMSM. (1996).
- Balick M., Lee R.: Maca: from traditional food crop to energy and libido stimulant. *Altern Ther Health Med* 8(2):96-8 (2002).
- Beltrán H.; Baldeón S.; Carrillo E.; Fuertes C.; Arroyo J.; Sandoval S. y Obregón L.: *Estudio Botánico y Químico de los ecotipos amarillo y morado de Lepidium peruvianum (maca). Evaluación de su toxicidad aguda.* Univ. Nacional Mayor San Marcos e Instituto de Fitoterapia Americano. Pp. 9 (1997).
- Bustos-Obregón, Yucra S and Gonzales G. *Lepidium meyenii* (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice. *Asian J Androl* 7 (1): 71–76 (2005).
- Canales M.; Aguilar J.; Prada A.; Marcelo A., Huaman C. and Carbajal L.: Nutritional evaluation of *Lepidium meyenii (maca)* in albino mice and their descendent*. Arch. Latinoam. Nutr.* 50 (2): 126-33 (2000).
- Chacón G.: *Estudio Fitoquímico de Lepidium meyenii* Walp. Tesis Doctoral. Univ. Nacional Mayor San Marcos.(1961).
- Cicero A., Bandieri E, Arletti R.: *Lepidium meyenii* Walp. improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. *J Ethnopharmacol* 75(2-3):225-9 (2001).
- Cicero A., Piacente S, Plaza A, Sala E, Arletti R, Pizza C.: Hexanic Maca extract improves rat sexual performance more effectively than methanolic and chloroformic Maca extracts. *Andrologia* 34(3):177-9 (2002).
- Cóndor Surichaqui D.: *Influencia de la maca (Lepidium meyenii) en el incremento de peso en la reproducción y descendencia de borregas.* Tesis. Fac. Cs. Agropecuarias. Univ. Nac. Daniel A. Carrión. Pasco, Perú (1991).
- Cui B.; Zheng B.; He K.; Zheng Q.: Imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii. J. Nat. Prod*. 66 (8): 1101-3 (2003).
- D´Arrigo G, Benavides V y Pino J. Evaluación preliminar del efecto de *Lepidium meyenii* Walp en el desarrollo embrionario de ratón. *Rev. Peru. Biol.* 11 (1): 103 - 106 (2004).
- Dini A*. et al*.: Chemical composition of *Lepidium meyenii*. *Food Chemistry.* 49: 347-9 (1994).
- Ganzera M, Zhao J, Muhammad I, Khan I.: Chemical profiling and standardization of *Lepidium meyenii* (Maca) by reversed phase high performance liquid chromatography. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 50 (7):988-91 (2002).
- Gonzales G., Ruíz A, Gonzáles C, Villegas L, Córdova A.: Effect of *Lepidium meyenii* (maca) roots on spermatogenesis of male rats. *Asian J Androl* 3 (3):231-3 (2001).
- Gonzales G., Córdova A, Gonzáles C, Chung A, Vega K, Villena A.: *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. *Asian J Androl* 3(4):301-3 (2001b).
- Gonzales G., Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Gómez C, Castillo S.: Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 34(6):367-72 (2002).
- Gonzales G, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A and Góñez C. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *J Endocrinol* 176, 163–168 (2003).
- Gonzales G, Gasco M, Córdova A, Chung A, Rubio J and Villegas L. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on spermatogenesis in male rats acutely exposed to high altitude (4340 m). *Journal of Endocrinology* 180: 87–95 (2004).

- Gonzales G, Miranda S, Nieto J, Fernández G, Yucra S, Rubio J, Yi P. and Gasco M. Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reproductive Biology and Endocrinology* 3 (5): 1-16 (2005).
- Lee K.; Dabrowski K.; Rinchard J.; Gómez C.; Vilchez C.: Effects of Maca meal on growth and sex differentation of juvenile rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. 2° Curso Internacional de PLantas Medicinales y Fitoterapia. Lima, Perú. 29 de julio-3 de agosto (2002).
- Li G.; Ammermann U.; Quirós C.: Glucosinolate contents in Maca *(Lepidium peruvianum* Chacón). *Seeds, Sprouts, Mature Plants & Sev. Deriv. Comm. Prod*. 55 (2): 255-62 (2001).
- Look de Ugaz O. and Apumayta U.: La Maca: Importante especie vegetal peruana merece un mayor estudio. P.U. Católica del Perú. *Revista de Química*. 7 (2): 214 (1993).
- Matos Tovar T.: Efecto de la *maca (Lepidium meyenii)* en la presentación de celo en vaquillas Holstein. Tesis. Facultad de Zootecnia. Univ. Nacional del Centro del Perú. Huancayo. (1995).
- Muhammad I, Zhao J, Dunbar D., Khan I.: Constituents of *Lepidium meyenii* 'maca'. *Phytochemistry* 59 (1):105-10 (2002).
- Obregón Vilches L.: *Maca: Planta Medicinal y Nutritiva del Perú.* Instituto de Fitoterapia Americano. Perú. (1998).
- Oshima M.; Gu Y. and Tsukuda S.: Effects of *Lepidium me*yenii Walp. And Jatropha macrantha on blood levels of estradiol-17-beta, progesterone, testosterone and the rate of embryo implantation in mice. *J. Vet. Med. Sci*. 65 (10): 1145-6 (2003).
- Palacios Vaccaro J. Plantas Medicinales Nativas del Perú. ALC Edic. Perú. 3ra. Edición. (2006).
- Piacente S, Carbone V, Plaza A, Zampelli A, Pizza C.: Investigation of the tuber constituents of maca *(Lepidium meyenii* Walp.). *J Agric Food Chem* 50 (20):5621-5 (2002).
- Retuerto F.; De los Santos M.; Barreto T.; Lezama M.: *Efectos citostáticos del extracto etanólico de Lepidium meyenii en células meristemáticas de Allium cepa.* Univ. Nacional Mayor San Marcos (1996).
- Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M and Gonzales M. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 6 (23): 1-7.
- Ruiz Luna A. Salazar S, Aspajo N, Rubio J, Gasco M and Gonzales G. *Lepidium meyenii* (Maca) increases litter size in normal adult female mice. *Reproductive Biology and Endocrinology* 3: 16 (2005).
- Saldaña C. Ch, Córdova O. y Vargas F. Utilización de *Lepidium peruvianum (Maca)* como medio de cultivo para el crecimiento de *Trypanosoma cruzi. Rev Peru Med Exp Salud Publica* 23(2): 137-40 (2006).
- Téllez M., Khan I., Kobaisy M, Schrader K., Dayan F., Osbrink W.: Composition of the essential oil of *Lepidium meyenii* (Walp). *Phytochemistry* 61(2):149-55 (2002).
- Yllesca Gutiérrez M.: *Estudio Químico y Fitoquímico comparativo de tres ecotipos de Lepidium meyenii.* Cátedra de Bromatología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Univ. Nacional Mayor de San Marcos. Lima (1994).
- Zheng B.; He K.; Kim C.; Rogers L.; Shao Y.; Huang Z.; Lu Y.; Yan S.; Qien L. and Zheng Q.: Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behaviour in mice and rats. *Urology.* 55(4): 598-602 (2000).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: QUINOA



Nombre Científico: *Chenopodium quinua Wild.*

Familia: Chenopodiáceas

Nombres Populares:
Aymará: tupapa supha, hupa, jopa, jupha, juira, jupa-járu, jupa-lukhi, ära, qallapi, vocal, linquiñique
Chibcha: suba, pasca
Mapudungun: dawe, sawe, chichiconwa
Araucano: dahua
Quechua: quinoa, ayara, kiuna, kitaqañiwa, kuchikinwa, kiwicha (con este nombre también se conoce a *Amaranthus caudatus)*, qañiwa, qañawa.
Español: quinua, quinoa, arroz andino, mijo, mujo.

INTRODUCCIÓN

La quinua es un producto originario de los países andinos y su consumo es ancestral en la dieta de la población campesina. Al igual que la papa, fue uno de los principales alimentos de los pueblos andinos incaicos y preincaicos. Hoy día, su reconocido aporte proteico ha proyectado su cultivo en varias regiones andinas como un nuevo recurso económico, dado el interés creciente de países europeos por este cereal.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual, de tamaño entre 1 y 3,5 metros. Las hojas son anchas y polimorfas (diferentes formas en la misma planta). El tallo central comprende hojas lobuladas y quebradizas. El tallo puede tener o no ramas, dependiendo de la variedad o densidad del sembrado. La panoja tiene entre 15 y 70cm y puede llegar a un rendimiento de 200 g de granos por panoja. Las flores son pequeñas y carecen de pétalos.
Dichas flores (hermafroditas) generalmente se autofertilizan. El fruto es seco y mide aproximadamente 2 mm de diámetro (de 250 a 500 semillas/g), circundando al cáliz, el cual es del mismo color que el de la planta. Las semillas pueden ser blancas, cafés, amarillas, grises, rosadas, rojas o negras y se clasifican según su tamaño en grandes (2,2-2,6mm), medianas (1,8-2,1mm) y pequeñas (menos de 1,8mm). La quinoa crece desde el nivel del mar en el Perú, hasta los 4.000 msnm en los Andes, aunque su altura más común es a partir de los 2.500 msnm.
Existen muchas variedades, destacando: Achachino, Ayrampo, Huariponcho, Rosada frutilla, Pasankalla, Khuchiwila, Kello ó Ckello, Kcoyto, Puca, Praccai, entre otras.
Ya en la antigüedad se trabaja con dos variedades, la blanca (usada como alimento) y la colorada (con propiedades medicinales). Esta variedad colorada no se empleaba como alimento ya que se aducía que podía provocar "mal de orina"

DATOS HISTÓRICOS

Su antigüedad como planta cultivada data de unos 5.000 años. Antes de la llegada de los europeos, la quinua se cultivaba ampliamente en todo el imperio incaico: en el Perú actual, en Bolivia, Ecuador, Chile, Argentina y Colombia. La quinua era considerada un alimento sagrado, siendo empleada, además, para usos medicinales. En un yacimiento arqueológico ubicado en Zipaquirá (Colombia) fueron identificados en 1981 restos de Chenopodiáceas cultivadas en una época presuntamente anterior al año 150 a. C. En Funza (Colombia) también fueron hallados restos de esta familia botánica.
De lo anterior se deduce que su cultivo se extendió por la Cordillera de los Andes, siendo uno de los cultivos prehispánicos de mayor importancia para la cultura Chibcha. La llegada de los conquistadores españoles al altiplano contribuyó a su abandono como cultivo ya que al participar la quinua en ceremoniales religiosos y ofrendas (por ejemplo los Incas la ofrendaban al sol en vasos de oro), ello era considerado sacrílego para la Fe Católica, procediéndose en muchos casos a la quema de los cultivos de esta especie (Rodríguez, 1990).
Los antiguos peruanos y araucanos preparaban una chicha de la semilla ante la escasez de maíz. Asimismo, un espeso preparado hecho con semillas formaba parte de las sustancias que se usaban para embalsamar cadáveres.

CULTIVO

Su cultivo fue artesanal en las zonas altas andinas hasta la década de los años '90, en que se produce una importante posibilidad de exportación a los mercados norteamericano y europeo. La quinua generalmente se comercializa pulida manual o tostada, como un producto semiterminado.



Bolivia es el primer productor mundial seguido del Perú y los Estados Unidos. El cultivo de quinua es muy importante para los agricultores de Bolivia; principalmente para las más de 70.000 unidades campesinas y pequeños agricultores, de Potosí y Oruro. La superficie cultivada en Bolivia asciende a las 55.000 Ha , produciendo más de 26.500 toneladas al año.
El segundo país productor (Perú), presenta un área sembrada de 30.000 Ha, el 80 por ciento de las cuales se encuentran en Puno (Pomata, 1820 msnm), y en menor medida en Junín (Tarma, 3.100 msnm) y Cuzco (Tinta).
En Ecuador existen unas 1.700 Ha y en Colombia, alrededor de 700 Ha, casi todas al sur de Nariño. En las zonas de cultivo de estos cuatro países, es más común encontrar la quinua sembrada en asociación con maíz, frijol y haba o como cercado alrededor de sementeras de papa.
En Chile se la cultiva en dos zonas ecológicas y geográficas muy diferentes. Por una parte, en el altiplano chileno en el norte del país, las condiciones y variedades son similares a la del altiplano boliviano, y en los campos del sur, a nivel del mar, con fotoperíodo más largo se cultivan ecotipos muy diferentes (Tapia et al, 1979). En la Argentina se cultiva en pequeñas áreas en las tierras altas de las provincias de Jujuy y Salta, estando destinada principalmente para el autoconsumo.
A la quinua se le denomina *pseudocereal* porque no pertenece a la familia de las gramíneas en las que están los cereales "tradicionales" (como el trigo), pero debido a su alto contenido de almidón su uso es el de un cereal.

El 65% de la quinua que se produce en Bolivia se destina al autoconsumo, especialmente en zonas rurales, con un escaso 7% de la producción orientada a la exportación. Según ANAPQUI (Asociación Nacional de Productores de Quinua - Bolivia), existe demanda mundial pero no la oferta suficiente para cubrirla.
En Brasil se ha incorporado su cultivo a partir de 1990. La calidad de la proteína, comparable a la de la caseina de la leche, torna a este cereal um cultivo con un enorme potencial. Por ser más equilibrada, puede complementar la alimentación de humanos, aves y ganado, con vantajas sobre el maíz y la soja empleados de manera aislada (Spehar, 2002).
Debido a la semejanza con la especie invasora *Chenopodium album*, en especial en el inicio de la fase vegetativa, deben tomarse medidas para una correcta identificación botánica. Esto ha ocurrido especialmente en el sur de Brasil, donde *Chenopodium album* (popularmente ançarinha-branca ou erva-formigueira-Branca") puede entorpecer los cultivos comerciales. Posiblemente su ingreso invasor haya sido a partir de semillas de trigo, nabo forrajero o feijão provenientes del sur o sudeste del país (Spehar C. et al., 2003).

APORTE NUTRICIONAL

Según el artículo 682 del Código Alimentario Argentino, se entiende por harina de quinoa al producto obtenido por la molienda de las semillas desecadas, sanas y limpias del Chenopodium quinoa Wild, privadas mecánicamente o por acción de álcalis de sus tegumentos. Su contenido en agua no será superior al 14% a 100°-105°C; la fibra bruta no mayor de 0,6%, y su materia grasa no excederá del 1%.
Existen 22 aminoácidos que conforman las proteínas y que son fisiológicamente importantes. El organismo sintetiza 14 de ellos a partir del adecuado suministro de nitrógeno, y los que no pueden ser sintetizados (aminoácidos esenciales) a la velocidad y cantidad requerida, son suministrados a través de ciertos alimentos en la dieta.
En ese sentido, la quinua es un alimento proteico muy rico y completo ya que posee los 10 aminoácidos esenciales para el ser humano (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, triptofano, valina y arginina). Estos aminoácidos son de fácil digestión y disponibilidad para el organismo. Entre los aminoácidos esenciales destacan la lisina e histidina (importantes para el desarrollo del cerebro e intelecto en los niños). También es rica en metionina, arginina y cistina. El promedio de proteínas en el grano es de 11,7 %, pero puede superar el 20% en algunos casos. El nivel de proteínas contenidas es muy cercano al porcentaje que dicta la FAO para la nutrición humana.

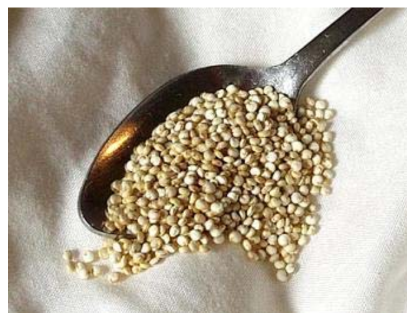
Tabla 1. Composición de los granos andinos en comparación con el trigo (g/100g)

	Quinua (a)	Canihua (a)	Kiwicha	Trigo
Proteína	11,7	14.0	12.9	8.6
Grasa	6.3	4.3	7.2	1.5
Carbohidrato	68.0	64.0	65.1	73.7
Fibra	5.2	9.8	6.7	3.0
Ceniza	2.8	5.4	2.5	1.7
Humedad %	11.2	12.2	12.3	14.5

(a) Valores promedio de las variaciones de la tabla de composición de los alimentos peruanos.
Fuente: Collazos *et al.*, 1975.

Los granos andinos tienen la ventaja de ser plantas con alto contenido de proteínas tanto en su grano como en sus hojas. El consumo de hojas tiernas es parte de los hábitos de los habitantes donde se producen estos granos.

La concentración de minerales (expresada en mg sobre gramo de materia seca) es la siguiente: hierro (12), calcio (127), fósforo (387), potasio (697), magnesio (270), sodio (11,5), cobre (3,7), manganeso (7,5) y zinc (4,8). (Repo-Carrasco et al., 2001).
Presenta también una adecuada cantidad de vitaminas mientras que es pobre en grasas. La grasa contenida es de 4 a 9%, siendo su aceite alto en ácidos grasos esenciales y ácido oleico: 48% de ácido oleico, 50.7% de ácido linoleico, 0.8% de ácido linolénico y 0.4% de ácidos saturados (DeBruin, 1964). El contenido nutricional de la hoja de quinua se compara al de la espinaca, aunque a diferencia de ésta, tiene un bajo nivel de oxalatos de calcio y nitratos. No obstante, algunas variedades de quinua presentan ácido fítico, taninos e inhibidores de tripsina que son considerados antinutrientes.
La riqueza en compuestos fenólicos hallados en la quinua y sus diferentes variedades es responsable de una importante actividad antioxidante (demostrada sobre el radical libre DPPH), superior incluso al de otros alimentos como la mora, el maíz morado y el camote morado, entre otros (Repo de Carrasco R. et al., 2008).



Tradicionalmente los granos de quinua se tuestan y con ellos se produce harina. También pueden ser cocidos, añadidos a las sopas, usados como cereales, pastas e incluso se les fermenta para obtener cerveza o chicha, bebida tradicional de los Andes. Cuando se cuece toma un sabor similar a la nuez.
La harina de quinua es producida y comercializada en el Perú, Bolivia y Colombia, sustituyendo a veces a la harina de trigo, enriqueciendo así panes, tortas y galletas. También se mezcla con el trigo.
Uno de los platos típicos de la zona del Cusco es el *pesqué* o *peské*, que se prepara con leche, quinua, queso y se puede combinar con huevo frito e incluso con un trozo de churrasco de carne. También se utiliza cada vez más para relleno de empanadas.

Desaponificación de la Quinua

Un problema para la masificación de la producción de quinua es que posee saponinas, las cuales le otorgan un sabor amargo característico. Por tal motivo se requiere de un procesamiento para eliminar la saponina que se encuentra recubriendo la semilla. La cantidad de saponina presente varía de acuerdo a cada genotipo, disponiendo desde genotipos con escasa cantidad de saponina (denominados dulces), hasta los de alto contenido de saponina (denominados amargos), pasando por toda la gama de genotipos intermedios. Por lo tanto el procesamiento deberá estar de acuerdo al genotipo que se trate. Es interesante saber que la saponina extraída tiene uso industrial como tensioactivo no iónico (industria química, elaboración de detergentes, etc).



Se conocen varios métodos de procesamiento del grano de quinua para eliminar la saponina; entre ellos tenemos el método húmedo (lavado), método seco o escarificado (Nieto y Soria, 1990), mixto (escarificado y lavado), y todavía en investigación el método enzimático, utilizando enzimas de *Eurysacca quinoae* Povolny. Tradicionalmente los pueblos andinos utilizan el pretostado y la eliminación del episperma y saponina mediante frotación y descascarado en un batán de piedra. Este método aún no ha sido sometido a prueba en la agroindustria por lo que sería bueno intentar determinar su eficiencia (Jacobsen S. et al., 2003).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre sus usos etnomedicinales más frecuentes se pueden mencionar los tratamientos de abcesos, hemorragias, luxaciones y también en cosmética (hay un pedido de patente de una empresa francesa al respecto). Los tallos y hojas cocidas y consumidas con aceite, vinagre y azúcar servían para "ablandar el vientre". Su cocimiento con vinagre es aún empleado como antiinflamatorio. La semilla de quinua cocida en agua con leche o grasa, la recomiendan para aumentar la lactancia de las parturientas. La semilla en cocimiento en forma de compresa en abdomen, calmaría los espasmos y cólicos intestinales. El tallo en cocimiento (10 g/l) se emplea como laxante y diurético (2-3 vasos al día). Las hojas en infusión (10 g/l), a razón de un vaso tres veces al día, serían emenagogas (Palacios Vaccaro J, 2006).

IMPORTANTE

La Quinua es un alimento apto para Celíacos al carecer de gluten.

PRODUCTOS CON OUINUA

Tanto en herboristerías, como almacenes y dietéticas, se venden productos en base a quinua destinados tanto a adultos como a niños.









Referencias

- Aguirre Rengifo J; Cabrera Galvis A. *Semillas de Resistencia Alimentaria, La Quinua y la Maca Alimentos Andinos del Futuro*. Ediciones Frutos de Utopia Bogotá. (2006).
- Ayala G.; Ortega L.; Morón C. Valor nutritivo y usos de la quinua. En *Quinua (Chenopodium quinoa Willd.) – Ancestral cultivo andino, alimento del presente y futuro* (Mujica A., Jacobsen S.-E., Izquierdo J., Marathee J., Editores). FAO, UNAPuno, CIP. Santiago, Chile, 184-266 (2001).
- Ayala G. Aporte de los cultivos andinos a la nutrición humana. Univ. Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. (2003).
- De Briun A. Investigation of the food value of quinua and cañihua seed. *J. Food Sci.*, 29: 872-876 (1964).
- Nieto C. y Soria M. Investigación en posproducción de quinua en Ecuador. *Resúmenes seminario taller. 4-5 junio.*. INIAP, UTA, CIID-CANADA. Quito, Ecuador (1990).
- Palacios Vaccaro J. *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. 3ª. Edic. Lima, Perú (2006).
- Repo de Carrasco R., Espinoza C and Jacobsen S. Valor nutricional y usos de la quinua (*Chenopodium quinoa)* y de la kañiwa *(Chenopodium pallidicaule).* En *Memorias, Primer Taller Internacional sobre Quinua – Recursos Genéticos y Sistemas de Producción* (Jacobsen S.-E., Portillo Z., Editores), 10–14 May, UNALM, Lima, Perú, 391-400.(2001).
- Repo de Carrasco R. and Encina Zelada C. Determinación de la capacidad antioxidante y compuestos fenólicos de cereales andinos: quinua, kiwicha y kañiwa. *Rev Soc Quím Perú.* 74 (2):85-99 (2008).
- Spehar C.; Santos R. and Nasser L. Differences Between *Chenopodium quinoa* and the Weed *Chenopodium album. Planta Daninha* .21 (3): 487-491.
- Supo F. *La industrialización de la quinua y cañihua como contribución de solución en el problema social de la alimentación en la sub-región Puno*. UNA, Puno, Convenio UNA-CILCA-CORPUNO. Puno, Perú.(1996).
- Tapia M; Gandarillas H.; Alandia S.; Cardozo A.; Mujica A.; Ortiz R.; Otazu V.; Rea J; Salas B. y Zanabria E. *Quinua y Kañiwa cutivos andinos*. CIID; editorial IICA, Bogotá (1979).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: SOJA

Nombre Científico: *Glycine max* (L.) Merr.

Sinonimia: *Glycine soja* Siebold y Zucc.

Familia: Papilonáceas (Fabáceas).

Nombres Populares:

Español: *soja, soya.*
Portugués: *soja*
Inglés: *soybean.*
Otros: *soia (Italiano), sojabohne (Alemán), soja (Francés).*



INTRODUCCIÓN

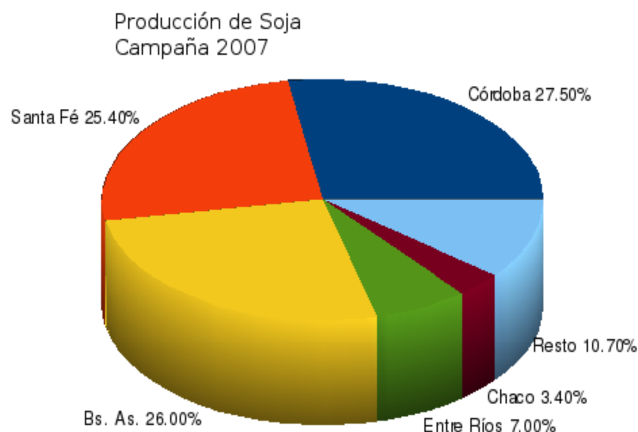
La soja se ha erigido en los últimos años como una de las fuentes alimenticias vegetales más importantes y requeridas para muchos países, habida cuenta de su constitución proteica y del indudable beneficio que produce la incorporación de isoflavonas en el organismo, en especial en la tercera edad de la vida. No obstante, existen diferentes matices y claroscuros en cuanto a su procedencia (transgénica en la mayoría de los casos), sobre el verdadero aporte nutricional (¿puede reemplazar a la carne?) y al daño eventual que puede ocasionar en el suelo donde crece, acusándosele de planta"desertificadora".

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, caracterizada por presentar tallos rastreros o erectos de hasta 150 cm de altura, provista de pequeños pelos rojizos; hojas ovales, compuestas, tripinadas y pilosas; flores papilonáceas, blanco-amarillentas o azul- violáceas, de pequeño tamaño, agrupadas en inflorescencias axilares. El fruto es una vaina arqueada vellosa con 2-6 semillas subglobosas en su interior, de color variable entre blanco-amarillento y pardo, de forma circular y lisa.

HÁBITAT

La *soja* es oriunda de Asia, especialmente de China y extremo oriente. Crece en las zonas templadas del planeta, siendo el cultivo de esta leguminosa muy extenso y cosmopolita, base de la alimentación de muchas poblaciones asiáticas. Hoy día casi no existe en forma salvaje, salvo en pequeñas regiones del delta de Amur Ussuri, Taiwán, Corea y Japón.
En Argentina, los principales cultivos se hallan en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Córdoba, siendo mucho menores en otras provincias como las de Entre Ríos, Chaco, Salta, Santiago del Estero y Tucumán. Su cultivo ha desplazado en cuanto a hectáreas sembradas, al de otras especies tradicionales, como ser el trigo, maíz y girasol.



PARTE UTILIZADA

Semillas (granos).

HISTORIA

Especie ampliamente cultivada en Oriente desde tiempos inmemoriales, siendo empleada principalmente con fines alimenticios. El nombre de género *Glycine* fue introducido originalmente por Linneo (1737) en la primera edición de su obra "Genera Plantarum". La palabra *glycine* deriva del griego - *glykys* (dulce) y se refiere, probablemente al dulzor de los tubérculos comestibles con forma de pera producidos por la enredadera trepadora, *Glycine apios*, que ahora se conoce como *Apios americana*. El término actual, *Glycine max* (L.) Merr., fue propuesta por Merrill en 1917.

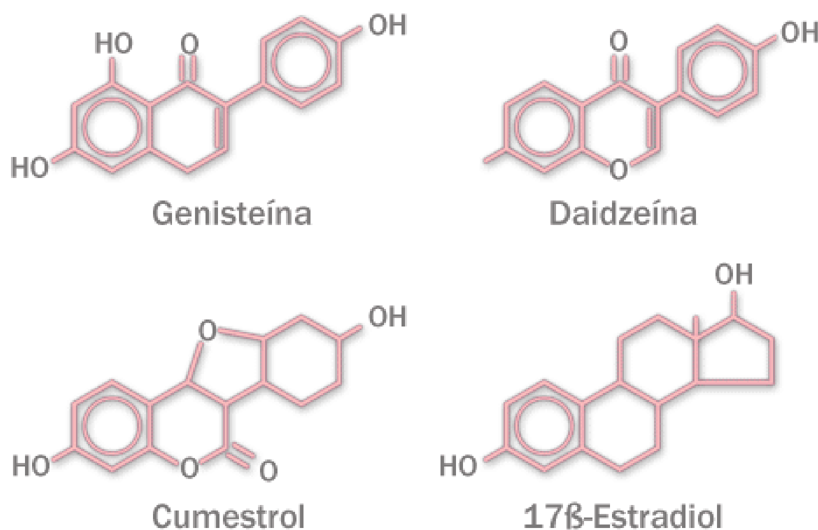


La ingesta de germinados de *soja* data desde la época de la construcción de la muralla China (2939 a.C.), utilizándose como alimento de emergencia para largos viajes o expediciones, o para suplir la escasez de algunos productos en determinadas estaciones del año. Durante el reinado del emperador Shen-Nong (2.800 a.C.) era obligatorio su cultivo. Durante la dinastía Ming (1368-1644 a.C.) Li Shi Zhen (ver figura)en su obra de 52 volúmenes *Chinese Materia Médica* recomendaba el consumo de soja para tratar enfermedades del riñón, edemas y envenenamientos. Recién en el siglo XVIII es introducida en Europa y en América.

Hasta inicios del siglo XX el cultivo y alimentación con poroto de soja y derivados se encontraba restringido a la actual China, Taiwán, Corea, Japón y Vietnam. Su difusión en Occidente se debió a los estudios del norteamericano George W. Carver quien valoró su uso alimenticio así como el aprovechamiento de los derivados de la soja para producir plásticos y combustibles. Sin embargo el cultivo masivo en Occidente (principalmente en Sudamérica y EE.UU) recién tomó su primer impulso a partir de los años 70' siendo posiblemente en los 90' la década en el cual ha tenido un auge extremado, sustituyendo en muchos casos territorios antes dedicados a los auténticos cereales (trigo, maíz, etc.) o a la ganadería e, incluso, amenazando áreas forestales.

CONSTITUCIÓN QUÍMICA

Isoflavonas (fitoestrógenos): *dadzeina, genisteína* y sus respectivos glicósidos conjugados (malonil, acetil y β-glicósidos). De menor importancia es la *gliciteína* con sus respectivos glucósidos conjugados, encontrándose en menores cantidades en la proteína de *soja*, con un fuerte predominio en el germen de soja. Las podemos encontrar tanto en la harina, germen, tofú o leche de soja. Un gramo de semillas de *soja* contienen alrededor de 2-3 miligramos de isoflavonas. Se trata de fenoles heterocíclicos con una fórmula estructural similar o próxima a la del 17-*beta-estradiol (ver a continuación).*



Su concentración varía dependiendo de la variedad de semillas, suelo, clima y procesamiento empleado para la elaboración del producto alimenticio. De acuerdo con ello, los análisis de isoflavonas en alimentos de soja reportan una tasa de 0,1-3 mg/g de isoflavonas totales. Ha detenerse en cuenta que el *aceite de soja* o la *lecitina de soja* carecen de *isoflavonas*, ya que éstas migran junto con la fracción proteica del grano durante el procesamiento.

Proteínas (35-50%): *glicina y caseína* principalmente. Ciertas formas tradicionales de fermentación de la soja como el *tempeh* en Indonesia, aumentan el valor biológico proteico.

Carbohidratos (15-35%): *holósidos, pentosanos y galactosanos.*

Otros: *lípidos* (15-20%), *fosfolípidos (lecitina* 1-5%), *esteroles (sitosterol, estigmasterol), pigmentos carotenoides y antociánicos, enzimas (amilasa, proteasa, ureasa), vitaminas (B, D, E), saponósidos esteroidales, inositol-hexafosfato (IP6), fibra* (en los brotes especialmente), *etc.* Los *fosfolípidos de la soja* están conformados básicamente por *fosfatidil-colina* (20-31,6%), *fosfatidil-etanolamina* y *fosfatidil-inositol* en combinación con ácidos grasos, carbohidratos y otras sustancias. La *lecitina de soja* contiene *ácido palmítico* (11,7%), *ácido esteárico* (4%), *ácido palmitoleico* (8,6%), *ácido oleico* (9,8%), *ácido linoleico* (55%), *ácido linolénico* (4%) y ácidos de 20-22 carbonos (5,5%).

COMPOSICIÓN ALIMENTARIA

Valor nutricional por cada 100 g de semillas de soja maduras	
Energía	450 kcal (1.870 kJ)
Carbohidratos	30.16 g
- Azúcares	7.33 g
- Fibra alimentaria	9.30 g
Grasas	19.94 g
Proteínas	36.49 g
Agua	8.54 g
Vitamina B6 0.377 mg	29%
Vitamina C 6.0 mg	10%
Vitamina K 47 µg	45%
Calcio 277 mg	28%
Hierro 15.70 mg	126%
Magnesio 280 mg	76%
Potasio 1797 mg	38%
Sodio 2 mg	0%
Zinc 4.89 mg	49%
% CDR diaria para adultos.	



APORTE NUTRICIONAL

Es conocido el papel que desarrollan las proteínas como fuente de aminoácidos esenciales y nitrógeno para la síntesis de tejidos y otros componentes necesarios para el correcto funcionamiento del organismo. Hasta hace poco tiempo la validación de calidad proteica se basaba en observar la tasa de crecimiento de animales de laboratorio (ratones generalmente) a través del método conocido como PER (Protein Efficiency Ratio). Por medio de dicha metodología, las *proteínas de la soja* fueron consideradas de bajo valor nutricional, al carecer de una importante cantidad de aminoácidos sulfurados (FAO, 1992; Messina M., 1999).

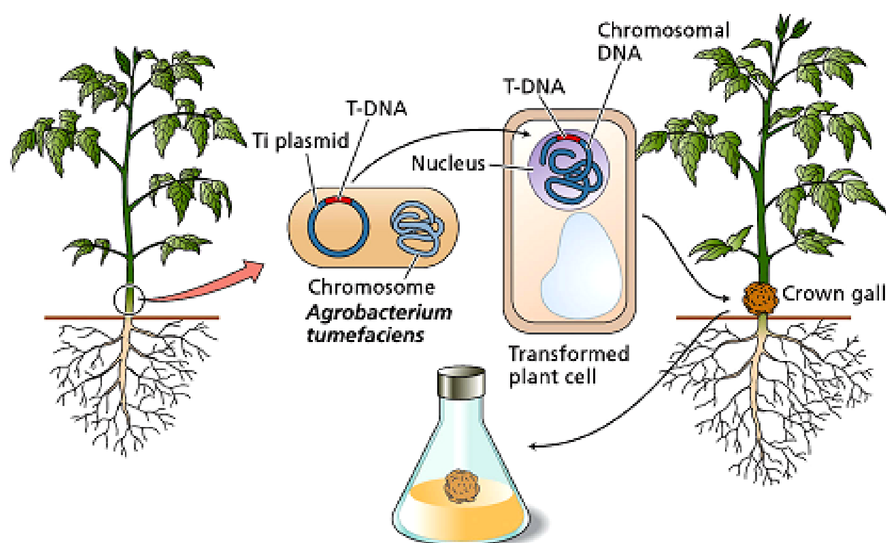
El actual conocimiento de las necesidades nutricionales humanas y el hecho que los requerimientos de *metionina* (principal aminoácido sulfurado) de los ratones es casi un 50% mayor que la que necesita el hombre, hizo que se modificase el método PER en función de uno más ajustado a los requerimientos humanos. De esta manera la OMS y la FAO recomendaron el método de validación de calidad PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Aminoacid Score) que determina la tasa necesaria de aminoácidos para el crecimiento de niños de 2-5 años. Así se comprobó que el valor biológico de las proteínas de la *soja* era equivalente a las fuentes proteicas de proteínas animales de alta calidad, como el huevo o la leche. (Sarwar G. *et al*., 1990; Jeejeebhoy K., 2000; Álvarez Trindade E., 2001).

Hay que tener en cuenta que una persona adulta necesita ingerir con la dieta 8 aminoácidos (los niños 9) de los 20 necesarios para fabricar proteínas.

Las proteínas más completas, que cuentan con todos lo aminoácidos necesarios, se suelen encontrar en los alimentos de origen animal. Sin embargo, la soja aporta los 8 aminoácidos esenciales en la edad adulta, aunque el aporte de metionina y lisina son bastante pobres, lo cual es pasible de ser solucionado añadiendo cereales, huevos o lácteos en la alimentación diaria.
Un dato no menor está relacionado a la estabilidad de las *isoflavonas* durante la cocción de alimentos. Por ejemplo, hasta 100°C mantienen prácticamente la total integridad. Luego de 3 minutos de cocción a 185° C. la *daidzeina* pierde un 26% de concentración frente a un 27% de la *genisteína*. Las pérdidas llegan a 65% y 74% respectivamente luego de 3 minutos de cocción a 215 °C. Si la cocción se extiende a 15 minutos con dicha temperatura las pérdidas alcanzan el 91% y 94%, respectivamente (Xu Z. *et al.*, 2002).

SOJA TRANSGÉNICA

Un tema no menor, y que sigue siendo eje de acalorados debates a nivel científico y ambientalista, tiene que ver con el consumo de soja transgénica. Se están cultivando y cosechando en Argentina, Brasil, Bolivia, Paraguay y EE. UU. semillas de soja genéticamente modificadas, resistentes al herbicida no selectivo *glifosato*. Utilizando un gen de resistencia a tal herbicida proveniente de una bacteria del suelo (*Agrobacterium*) y por medio de transgénesis, se obtuvieron las primeras plantas de soja resistentes a glifosato, denominadas *"evento 40-3-2"*.(ver esquema abajo). A partir de tal evento, se obtuvieron decenas de variedades de soja que manifiestan idéntica resistencia.



El glifosato actúa en todas las especies vegetales inhibiendo la actividad de las enzimas que sintetizan los aminoácidos aromáticos. Estos aminoácidos son necesarios en la fotosíntesis y por ello las plantas al no poder sintetizarlos mueren o frenan considerablemente su crecimiento. La soja transgénica puede resistir al glifosato porque posee una enzima proveniente de bacterias que también sintentizan aminoácidos aromáticos, pero estas enzimas provienentes de bacterias resisten la aplicación del glifosato. Por ello, al aplicarse glifosato sobre un cultivo de soja en crecimiento se secan las malezas y continúa creciendo el cultivo de soja sin verse afectado.

La empresa Monsanto, productora de la semilla transgénica y del herbicida de marca comercial Roundup®, protege su investigación científica mediante patentes que obligan al productor a pagar regalías sobre la parte de cosecha que utiliza para volver a sembrar (a lo que se ha resistido el gobierno argentino desde 2006).



La modificación genética de la soja está siendo resistida mayormente por entidades ambientalistas, dado que si bien no se ha comprobado que dañen al organismo (hasta el momento), tampoco se sabe si la introducción al ambiente de una proteína diferente es realmente inocua. En sí, los grupos ambientalistas promueven el cultivo de soja "orgánica" libre de modificaciones genéticas, la que cada vez participa menos en la producción mundial, especialmente a partir de la aprobación en Brasil y la Argentina del cultivo de soja transgénica estadounidense.

Mundialmente se observa que los países *en desarrollo* y los del Tercer Mundo, asi como EE.UU, se están volcando masivamente a este tipo de productos mientras que en los países del Primer Mundo europeo los productos "orgánicos" suben su precio, son consumidos por las elites, y además se producen en esos propios países, donde hay cada vez más restricciones a la entrada de productos genéticamente modificados (Wikipedia, 2009).

PRODUCCIÓN DE SOJA

La producción de soja en los diferentes países ha variado notablemente en los últimos años. La Argentina ocupó durante la década de los 90', el primer puesto en cuanto a producción y áreas sembradas. Sin embargo, los vaivenes de su política agroexportadora de los últimos tres años (recordar el conflicto con el campo) ha mermado dicha producción, cediéndole el liderazgo Sudamericano al Brasil (ver figura abajo), y perdiendo competitividad respecto a otros países productores.





ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La presencia de *fitoestrógenos* en la *soja* han motivado su estudio y su relación con la prevención de síntomas relacionados con la menopausia/climaterio y con la aparición de algunos tumores. Por otra parte, ha cobrado mucha importancia la utilidad de la fracción insaponificable en procesos artrósicos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hormonal

Entre las plantas más estudiadas con actividad hormonal destacan, aparte de la *soja*, el *agnocasto (Vitex agnus castus),* el *Trifolium subterraneum* (contiene *genisteína), Trifolium pratense* (contiene *daidzeína, genisteína y formononetina)* y la *Cimicifuga racemosa,* cuyo principio activo más importante es la *formononetina* (precursor de la *genisteína).* Estadísticamente las poblaciones asiáticas que consumen grandes cantidades de *soja* y derivados en su dieta diaria presentan menopausias más tardías que las poblaciones occidentales, lo cual se asoció a la presencia de *fitoestrógenos*, y en especial, a las *isoflavonas* (Adlercreutz A., 1992; Harding C. *et al.,* 1996; Wu A. *et al.,* 1996; Tham D., 1998). Los *fitoestrógenos* de la *soja* han demostrado afinidad por los mismos receptores para los estrógenos de tipo II ó β (ubicados en cerebro, pulmón, útero, testículos, huesos, vejiga, ovario y epitelio vascular), realizando su actividad de manera competitiva y reversible, aún sin tener una estructura químicamente esteroidal. En cambio sobre los receptores α la actividad es realmente débil, verificándose como muy poco estimulatoria (Miksicek A. *et al.,*1993; Arnold S. *et al.,* 1996; Choi S. *et al*, 2008).

1 Tejidos diana de los receptores estrogénicos

Receptor beta	Receptor alfa
SNC	SNC
Hueso	Mama
Pared vascular	Endometrio
Tracto urogenital	Hígado

De esta manera presentan una acción estrogénica suave (1.000-10.000 veces menor al *estradiol* y entre 1.000-100.000 veces menor a estrógenos sintéticos) a la vez que interfieren con el acople del *estradiol* a su receptor (Cassidy A. *et al.,* 1994; Paech K. *et al.,* 1997; Navarro Moll, 2006). La actividad estrogénica también pudo ser comprobada en animales sometidos a dietas en base a proteínas de soja (Akinloye O. *et al*., 2002).
En definitiva, se consideran a las *isoflavonas* de la *soja* como moduladores naturales de receptores estrogénicos (SERMs) actuando como estrógenos o antiestrógenos, según requiera la circunstancia (Setchell K., 2001). Algunos informes mencionan al *equol* como una *isoflavona* de actividad sobre receptores *alfa* y *beta* (Setchell K. *et al*., 2002). En lo que respecta al ciclo menstrual, estudios clínicos en mujeres premenopaúsicas con ciclos ovulatorios normales, demostraron que las *isoflavonas* incrementan la duración de la fase folicular, al mismo tiempo que retrasan el pico de *progesterona*. Las elevaciones a mitad de ciclo de LH y FSH fueron significativamente suprimidas, en tanto el *estradiol* plasmático se vio incrementado en la fase folicular (Cassidy A. *et al*., 1994; Eden J. *et al.,* 1996).



En un ensayo clínico llevado a cabo en 6 mujeres premenopáusicas determinó que la administración diaria a lo largo de 30 días, de *leche de soja* conteniendo 100 mg de *genisteína* y 100 mg de *daidzeína*, produce un incremento del ciclo menstrual con descenso de *estradiol, dehidroepiandrosterona (DHEA)* y *progesterona* en la fase luteínica (Lu L. *et al*., 1996). Otro estudio efectuado con *leche de soja* en 60 mujeres japonesas premenopáusicas durante 2 meses determinó un descenso en los niveles de *estradiol* (23%) y *estrona* (27%) en suero durante la fase folicular (Nagata C. *et al*., 1998).
Su empleo como alternativa a la terapia de reemplazo hormonal (debido a los riesgos que la misma conlleva) y su uso como antiestrógeno (de manera similar al *tamoxifeno)* ha sido planteado por algunos investigadores (Holt S., 1997; Setchell K., 2001; Messina M. & Loprinzi C., 2001). En un ensayo, se pudo evidenciar que en presencia de estrógenos de síntesis, los fitoestrógenos toman un comportamiento antiestrogénico, muy diferente al pro-estrogénico débil cuando se dan en forma aislada (Kayisly U. et al., 2002). Esta doble actividad (estrogénica-antiestrogénica) puede provocar paradójicamente, el descenso de los niveles plasmáticos de estrógenos. En la etapa menopáusica las *isoflavonas* de la *soja* (en dosis diarias de 100 mg) han demostrado atenuar de manera significativa los síntomas asociados y disminuir los sofocos o *hot flushes,* de acuerdo con varios trabajos clínicos realizados a doble ciego versus placebo (Murkies A. *et al*., 1995; Harding C. *et al*., 1996; Albertazzi P. *et al.,* 1998; Han K. *et al*., 2000).
En cuanto a la ingesta de *isoflavonas* de la *soja* en hombres sanos, se pudo demostrar que la administración de 40 mg diarios en forma de tabletas (Trinovin®) durante tres semanas no altera los valores de esteroides plasmáticos: *testosterona, dihidrotestosterona, androstenediona* o *cortisol* (Lewis J. *et al*., 2002). Sí en cambio, se pudo observar un descenso de *testosterona* en sangre en hombres que consumieron escones o masas hechas con *harina de soja* (calculándose 120 mg/día de *isoflavonas)* luego de seis semanas de ingesta (Gardner Thorpe D. *et al*., 2003).

Actividad Antitumoral

Estadísticamente se ha observado que las dietas orientales presentan menor tasa de incidencia de tumores (mama, próstata, colon, ovarios, endometrio) respecto a Occidente, y en ello tendría mucho que ver el consumo de *soja* (Messina M. *et al.,* 1994; Ingram D. *et al.,* 1997). El tenor de *isoflavonas* diario que consumen los pueblos asiáticos es de 45 mg/día promedio, contra los 5 mg/día de una dieta occidental (Potter J. & Hutchinson F., 1997).

Los efectos preventivos de una dieta rica en *soja* frente a la incidencia de cáncer de mama son evidenciables ya a partir de la adolescencia (Wu A. *et al*., 2002). La doble actividad estrogénica-antiestrogénica permite obtener los beneficios de la terapia de sustitución hormonal a la vez que ejerce una actividad protectora contra el efecto negativo de dichas sustancias, especialmente en lo referido a una mayor incidencia de tumores ginecológicos (Bundred N. *et al.,* 1996).

Por su parte la administración de *genisteína* en ratas ha demostrado reducir las lesiones precancerosas de colon de manera significativa (Bennink M. *et al.,* 1996). En modelos animales la *genisteína* ha evidenciado inhibir significativamente la generación de protooncogenes inducidos por TPA (Wei H. *et al.,* 1995) a la vez que demostró ejercer inhibición de la angiogénesis, uno de los mecanismos de propagación metastásico tumoral. En este último caso, la *genisteína* demostró bloquear por un mecanismo de fosforilación al factor de trascripción CCAAT, una proteína que normalmente se une al ADN celular (Fotsis T. *et al*., 1993; Messina M., 1999). Ensayos *in vitro* han demostrado que la *genisteína* inhibe la actividad de la enzima *tirosina-kinasa*, encargada de controlar el crecimiento y diferenciación celular. También ha demostrado actividad *in vitro* sobre la *topoisomerosa II* (Barnes S., 1997). En ratas con cáncer de próstata ha revelado disminuir el tamaño de la glándula (en dosis de 1000 mg/k) sin producir toxicidad en los animales (Fritz W. *et al*., 2002).

A través de numerosos ensayos, se pudo demostrar que el suministro de isoflavonas no genera efectos proliferativos endometriales, lo cual coincide con la observación clínica de ausencia de sangrados uterinos por parte de pacientes consumidoras de suplementos en base a isoflavonas (Navarro Moll., 2006). Por su parte, el producto de transformación de las *isoflavonas* conocido como *equol* demostró tener varias acciones. Por un lado induce la secreción endometrial de prostaglandinas $PGF_{2\alpha}$, al igual que lo hace el *estradiol*; y por otra parte evidenció una actividad *anti-aromatasa* demostrada en varios trabajos en animales. (Adlercreutz H. *et al.,* 1993; Trévoux R., 1996). Asimismo el *equol* demostró actuar sobre la enzima *17-beta-HO-dehidrogenasa*, reduciendo la conversión de *estrona* en *estradiol* (Makela S. *et al.,* 1995).



Estudios estadísticos indican que aquellos individuos que no pueden generar una suficiente cantidad de *equol* no estarían suficientemente protegidos del cáncer de próstata (Akasa H. *et al*., 2002). La prevención del cáncer de próstata a través del consumo de *isoflavonas* de *soja* se explica por medio de una redución en la producción de *dihidrotestosterona*, sumado a un incremento en la proteína SHGB (globulina ligante de hormonas sexuales) cuya afinidad por estrógenos y andrógenos permite reducir sus actividades biológicas, más la mencionada actividad *anti-aromatasa* descripta para el *equol*.(Tham D. *et al*., 1998; Geller J. *et al*., 1998).

Existen evidencias que sugieren que la unión de estrógenos a la SHGB está inversamente relacionada con el riesgo de cáncer de mama. No obstante en la prevención del cáncer de mama por parte de las isoflavonas de soja existirían otros mecanismos aún no del todo aclarados (Wu A. *et al*., 1998; Lamartinier C. *et al*., 1998; Messina M. & Loprinzi C., 2001). En modelos experimentales de cultivos de células cancerosas de mama MCF-7, la *genisteína* produjo una inhibición dosis-dependiente de la fase G2/M a las 24 horas de incubación. A las 72 horas la citometría de flujo demostró una disminución del ADN y una fragmentación nuclear característica de los fenómenos de apoptosis (Pagliacci M. *et al.,* 1994; Arliss R. & Biermann C., 2002). El mecanismo antirradicalar de las *isoflavonas* observado por medio de marcadores del daño oxidativo del ADN de eritrocitos humanos, sugiere a dicho mecanismo como uno de los más importantes desde el punto de vista antitumoral (Djuric Z. *et al*., 2001).

Por su parte el *inositol hexafosfato* (conocido con la sigla IP6) que además de la *soja* está presente en el *arroz, sésamo* y algunos cereales, ha demostrado inhibir el crecimiento de algunas líneas celulares tumorales en ratas. Trabajos estadísticos efectuados a lo largo de 18-21 años, en 7999 hombres hawaianos consumidores de granos de *soja,* evidenciaron una disminución significativa en la tasa de incidencia de cáncer de próstata (Messina M. *et al.,* 1994; Arliss R. & Biermann C., 2002).

Osteoporosis

Es sabido que durante la menopausia, la osteoporosis constituye un factor de riesgo de primer orden. Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia de la suplementación con *isoflavonas de la soja* dentro de este contexto (Arjmandi B. *et al.,* 1996; Arjmandi B., 2001). Asimismo, estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado en ratas ovariectomizadas una disminución en la pérdida mineral ósea tras la administración de *genisteína.* Dichos estudios demostraron un aumento de la actividad osteoblástica y una disminución de la osteoclástica (Anderson J. *et al.,* 1996; Fanty O. *et al.,* 1996). Estudios comparativos con Premarin® demostraron una eficacia similar (Knight D. & Eden J., 1995). Se ha observado que aumentando el consumo de proteínas de *soja* en la dieta produce en humanos una reducción de la excreción urinaria de calcio, probablemente debido a su menor contenido en aminoácidos sulfurados (Alvarenga A., 2001).
La actividad protectora de los fitoestrógenos de la soja frente a osteoporosis ha podido ser comprobada en mujeres postmenopáusicas pero no en mujeres premenopáusicas (Mei J. *et al*., 2001). En ese sentido no se observaron cambios en cuanto a los niveles de densidad y contenido mineral óseo, en mujeres jóvenes menstruantes (21-25 años) que consumieron 90 mg de *isoflavonas de soja* diarias a lo largo de 12 meses de tratamiento (Anderson J. *et al*., 2002). Los beneficios sólo se observan en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo con estudios realizados en animales y humanos, referidos al efecto preventivo de las *isoflavonas* en los procesos osteoporóticos (Brynin R. *et al*., 2002; Chiechi L. *et al*., 2002).

Resumen de actividades a nivel del metabolismo óseo

In vitro	- Reducción actividad osteoclástica - Aumento actividad osteoblástica
In vivo	- Reducción pérdida ósea postmenopausia - Prevención pérdida ósea postmenopáusica
En humanos	- Reducción marcadores de reabsorción - Incremento DMO lumbar - Aumento densidad cortical ósea

Metabolismo Glucídico y Lipídico

Numerosos trabajos evidenciaron desde hace muchos años los beneficios del consumo de leguminosas, demostrando reducir el aumento agudo de la glucemia en diabéticos debido a la presencia de carbohidratos de digestión lenta o liberación sostenida (Jenkins D. *et al.,* 1984; Olguín M. *et al.,* 1995). Por otra parte, las *isoflavonas de la soja* han demostrado disminuir el LDL-colesterol y elevar el HDL-colesterol en casos de hipercolesterolemia en mujeres menopáusicas (Anderson J. *et al*., 1995; Potter S. *et al*., 1996; Ridges L. *et al*., 2001), en hombres (Tompkins R., 1980; Nilausen K. & Meinertz H., 1996; Kurowska E. *et al.,* 1996) y niños (Widhalm K., 1996). De igual modo la *lecitina de soja* ha demostrado favorecer el trasporte de colesterol sanguíneo y su metabolismo, reduciendo así el riesgo aterogénico de acumulación en las paredes de las arterias (Wilson T. *et al*., 1998). Su aporte es muy útil para la conformación de las membranas celulares, en especial en cerebro, corazón, riñones, médula ósea e hígado. (Wojcicki T. *et al.,* 1995; Ringer D., 1998).

La disminución en los niveles de colesterol aún no está del todo dilucidada. Se ha postulado un aumento en la excreción de ácidos biliares, junto a un aumento en la elasticidad de las paredes arteriales, más la actividad de componentes fibrosos (presentes en las proteínas concentradas, texturizadas y en harinas), inhibidores de *tripsina* (constituyentes de la fracción 2S de la proteína) y *ácido fítico*, todos los cuales también se encuentran relacionados con un descenso de lípidos en sangre (Lichtenstein A., 1998; Ríaz N., 2000).
En cuanto al mecanismo que propone un aumento de la actividad del receptor de LDL-colesterol, con una reducción en la susceptibilidad de oxidación de LDL-colesterol, no ha podido ser confirmado de manera total, de acuerdo con experiencias realizadas en ratones (Adams M. *et al*., 2002).
Estudios efectuados en animales dieron cuenta que los aminoácidos *metionina* y *lisina* tienden a aumentar los niveles de colesterol, en tanto la *arginina* los disminuye. El análisis cualitativo de la *proteína de soja* determinó un menor nivel de *lisina* y *metionina* y una mayor cantidad de *arginina*, con respecto a la proteína animal. Una alta relación *argininia/lisina* puede disminuir la secreción de *insulina* y *glucagón*, con la consiguiente inhibición de la lipogénesis (Andersen J. *et al*., 1999; Erdman J., 2000).
Un metaanálisis efectuado sobre 38 estudios clínicos controlados (730 pacientes) concluyó que la sustitución de la proteína animal por la proteína de *soja* (47 g/día) resulta en una disminución significativa del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, sin afectar los niveles de HDL-colesterol. Estos resultados llevaron a la FDA a autorizar en los "claims" o prospectos de productos elaborados con este vegetal que la *proteína de soja* es útil para la prevención de dolencias cardíacas, recomendándose a tal fin la ingesta diaria de 25 g (Anderson J. *et al*., 1995; FDA, 1999; Erdman J., 2000).

Actividad Antiartrósica

Mujeres menopáusicas a las que se les suministró leche de soja por espacio de varios meses de tratamiento, demostraron una menor producción del factor de necrosis tumoral alfa en relación a un grupo control. Debe recordarse que dicho factor juega un rol importante en la génesis de inflamación, así como en los mecanismos de resorción ósea (Huang Y. *et al.,* 2006).
Tanto la *fracción insaponificable de la soja* como la de la *palta o aguacate (Persea americana),* administradas en forma conjunta han demostrado ejercer una importante actividad antiartrósica. La fracción insaponificable se obtiene tras someter el *aceite de soja* a la acción de una base.



En un estudio multicéntrico que abarcó 264 pacientes aquejados de coxartrosis o gonartrosis fémoro-tibial, la administración de 300 mg diarios de dichos insaponificables evidenció mejorías estadísticamente significativas en el 70% de los casos. Asimismo, casi el 100% del grupo de pacientes que estaba medicado con *diclofenac,* logró reducir la dosis de este fármaco de 114 mg a 40 mg diarios en promedio (Maheu E. *et al*., 1998).
En principio durante los procesos artrósicos, existiría un incremento del catabolismo celular con aumento de la *interleukina-1* (inhibe la síntesis de colágeno y estimula su degradación), aumento de las *metaloproteasas* (por acción de la IL-1 sobre los condrocitos) y aumento de PGE_2; todo lo cual deriva en una disminución en la producción de proteoglicanos y colágeno, con el consiguiente deterioro óseo.
Diferentes estudios clínicos realizados con productos elaborados en base a *insaponificables de soja* y *palta* han evidenciado un 80% de disminución en la producción de IL-1 (Interleuquina 1), descenso de la producción de *metaloproteasas* y un 57% menos de PGE_2 (Prostaglandina E 2).

Esto lleva a un aumento de la estructura de sostén por mayor producción de proteoglicanos (> 39%), incremento en la expresión del factor de crecimiento transformante β-1 y del inhibidor-1 del activador de plasminógeno, como así también mayor síntesis de colágeno por los sinoviocitos y condrocitos (> 86%). (Harmand M., 1992; Vignon E. & Richard M., 1997).
Un estudio multicéntrico llevado a cabo en Argentina, a través del reporte de 383 médicos asistenciales sobre un total de 456 pacientes, demostró la utilidad de los insaponificables de *palta y soja* (100 mg y 200 mg, respectivamente) en el tratamiento de artrosis de diferente localización (Lab. Finadiet, 1998).

Fitocosmética

A nivel cosmético las saponinas de la *soja*, en una concentración de 25 μg/ml, han demostrado incrementos de la formación de colágeno (37,5%) en cultivos de queratinocitos, lo cual permitiría su incorporación en cremas antiarrugas y *anti-age* (Bonte F. *et al*., 1999). De igual manera, las soluciones acuosas en base a *proteínas de soja* ejercen un muy buen efecto hidratante, el cual puede ser evaluado a través de un corneómetro que mide el contenido de agua en la capa córnea de la piel. El efecto hidratante de la proteína de *soja* demostró ser mayor que el proporcionado por *Aloe vera* (De Castro A., 1999).
Respecto a la *lecitina de soja*, su constituyente *fosfatidilcolina* ha demostrado efectos fotoprotectores frente a los rayos U.V; . a la vez que resultó ser un buen emulsionante o/w y materia principal para la preparación de liposomas (Ghyczy M., 1993). En sinergismo con la *glicerina,* ha demostrado mejorar cuadros de xerosis (Summers R., 1996). La *fosfatidilcolina* es capaz de encapsular agua entre sus bicapas lipídicas formando partículas del orden de los 100 a 500 nanómetros. Puede estabilizar gotas de aceite del mismo orden de tamaño, rodeando la partícula con su doble cadena lipofílica orientada hacia el aceite y el grupo polar dirigido al agua. Cuando se extrae la *fosfatidilcolina* con etanol, se refuerza su capacidad emulsionante (Delic N., 1999).



Nivel sanguíneo

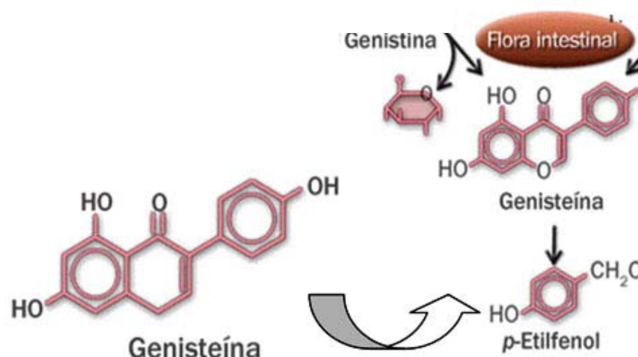
Una pasta especial elaborada con *fosfolípidos* de la *soja* demostró ser activa para retrasar el envejecimiento de la membrana de los hematíes en cultivos de eritrocitos de ratas y humanos. Esta pasta fue administrada en dosis de 10-20 g/día durante dos meses, evidenciándose además una reducción de los niveles lipídicos en sangre (Li L. *et al.,* 1990). Diferentes ensayos clínicos demostraron que el suministro de isoflavonas de soja a mujeres menopáusicas logra disminuir la resistencia vascular periférica, incrementa la compliance (elasticidad) arterial y genera efectos vasodilatadores (Nestel P. et al., 1999). En lo que respecta a la coagulabilidad sanguínea, no se ha podido evidenciar cambios o alteraciones en los niveles de fibrina, trombina, factor VII, PAI-1 ni en los niveles de los dímeros D. Asimismo, no se han observado modificaciones en los niveles del factor de Von Willebrand ni en los de la proteína C-reactiva. La tensión arterial tampoco observa cambios de importancia tras el suministro de productos en basea soja, salvo en aquellos casos puntuales donde la reducción de lípidos juegue un rol gravitante en la génesis hipertensiva (Beltrán E., 2005).
La *genisteína*, ha demostrado ejercer una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria *in vitro* mediante inhibición del *tromboxano A2* (Guarneri L., 1990; Schoene N. & Guidry C., 1996) y una actividad antioxidante sobre las lipoproteínas de alta densidad, lo cual coadyuva en la disminución o prevención de trastornos cardiovasculares (Wilcox G. *et al.,* 1990; Wei H., 1995; Kanazawa T., 1996; Bennink M. *et al.,* 1996; Ruíz Larrea M. *et al.,* 1997).

Otras Actividades

La actividad antioxidante pudo ser evidenciada por el extracto metanólico de germinados y por el *aceite de soja*, en modelos de peroxidación lipídica en *aceite de lino* almacenado a 60ªC (Van Ruth S. *et al*., 2001). Un informe indica que el *equol* tendría una capacidad antioxidante superior al de otras isoflavonas (Setchell K. *et al*., 2002).
La *daidzeína* ha demostrado experimentalmente un potencial efecto inmunoestimulante a través de la acción activadora de macrófagos y linfocitos (Alvarenga A., 2001). La fracción insaponificable del aceite de *soja* se ha empleado con éxito en piorreas alveolo-dentarias y en esclerodermia, administrándose hasta 5 g tres veces al día. Junto con los *insaponificables de palta* han demostrado mejorías significativas en procesos tales como *esclerodermia, Sdre. de Raynaud* y *Enfermedad de Peyronie* (Duperrat B. & Lamberton J., 1992). También se han evidenciado progresos cognitivos en voluntarios sanos (File S. *et al*., 2001) y en pacientes con enfermedad de Alzheimer que recibieron extractos con *isoflavonas* (Kim H. *et al*., 2000; Han K. *et al*., 2001).
Los *fosfolípidos de la soja* contienen principalmente *ácido linoleico*, un ácido graso esencial importante en la conformación de las membranas celulares. Durante el curso de patologías hepáticas descienden los niveles de este ácido ya que en parte se metaboliza en el hígado. De ahí la importancia del suministro de *fosfolípidos* de la *soja* en casos de alcoholismo, cirrosis hepática, hepatitis, etc. (Blumenthal M. *et al*., 2000). Por último, se ha demostrado a través de experiencias en animales el papel protector que ejerce una dieta rica en fitoestrógenos en casos de enfermedades renales crónicas. Al respecto los animales mostraron un descenso de la proteinuria y mejorías funcionales significativas. El mecanismo de acción no ha podido ser aclarado hasta el momento (Ranich T. *et al*., 2001).

FARMACOCINÉTICA

Luego de ingeridas, las *isoflavonas* son hidrolizadas por las β-glucosidasas del yeyuno, liberando sus principales agliconas *daidzeína, genisteína* y *gliciteína*. Las bacterias intestinales desempeñan un importante papel en la biodisponibilidad de estos compuestos. Estas agliconas son posteriormente transformadas (por procesos de demetilación, dehidroxilación, reducción, etc) en metabolitos específicos tales como *equol, dihidroxidaidzeína, p-etilfenol* (ver esquema abajo) y *desmetil-angolensina* (formas más activas), siendo metabolizadas a nivel hepático y posteriormente excretadas en forma de *7-β-glucurónico* dentro de las primeras 24 horas (Adlercreutz H. *et al*., 1986; Setchell K., 2000). Se han observado individuos que no pueden metabolizar correctamente las isoflavonas, teneindo muy pobres concentraciones de equol (Akasa H. *et al*., 2002).



Estudios en humanos varones que ingirieron una dosis oral de isoflavonas purificadas de *soja*, demostraron una vida media de 3,2 horas para la *genisteína* y 4,2 horas para la *daidzeína*. El tiempo de vida media de eliminación de las *isoflavonas* es influenciado por el tipo de matriz del alimento, siendo más rápido cuando las *isoflavonas* están en una matriz líquida que cuando la matriz es sólida (Alonso J, 2007).
Respecto a cada *isoflavona* en particular, la *genisteína* es absorbida más rápido que la *daidzeína*. Las *isoflavonas* en forma de aglicona son absorbidas más rápidamente y en mayores cantidades que la de sus respectivos glicósidos conjugados en humanos. Ello implica que los productos ricos en agliconas de *isoflavonas* pueden resultar efectivos en la prevención de dolencias crónicas (por ejemplo patologías cardíacas) respecto a los productos ricos en glucósidos (Izumi I. *et al*., 2000; Álvarez Trindade E., 2001; Busby M. *et al*., 2002).
Estudios de farmacocinética de una administración oral de *lecitina de soja* han sido evaluados en animales a través de la marcación radioactiva de su principal componente: la *fosfatidilcolina*. Dicho estudio reveló que los fosfolípidos son degradados a *liso-fosfatidilcolina* en intestino y absorbidos de esa manera. En la pared intestinal son resintetizados, circulando así la mayoría a través del sistema linfático. Una pequeña parte es procesada en hígado para la síntesis de *ácidos grasos, colina* y *glicerina-3-fosfato*. En plasma, la *fosfatidilcolina* y otros fosfoglicéridos transcurren ligados a albúmina y/o lipoproteínas. Posteriormente son degradados a través de fosfolipasas hacia ácidos grasos, colina y metabolitos glicerinados, para luego ser resintetizados en hígado y otros órganos (Blumenthal M. *et al.,* 2000).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La alimentación en base a *soja* y sus derivados es por lo general muy bien tolerada. La ingesta de semillas germinadas *(brotes de soja)* dejadas durante un tiempo en remojo (12-24 horas) puede favorecer condiciones de humedad que facilitan la aparición de hongos, pseudomonas u otros gérmenes que trasformarían su consumo peligroso. Para ello se recomienda escaldarlas unos cinco minutos con agua a 90° C. Este hábito de consumir la germinación de diferentes granos y semillas (ver foto abajo) obedece a una potencial mayor calidad de presencia de proteínas, minerales y vitaminas en los mismos.



Por otra parte durante la germinación (como también ocurre con la cocción) se eliminan gran parte de las sustancias tóxicas naturales como hemoaglutininas, inhibidores de tripsina, saponinas, etc. Estas últimas no se absorben con el consumo de germinados de *soja*, en cambio con los germinados de *alfalfa* sí lo hacen, pudiendo generar en altas cantidades anemias hemolíticas como las observadas en ciertos animales. Es costumbre en países orientales el ingerir semillas maduras fermentadas, para así desnaturalizar la presencia de toxinas de sabor amargo cuando están crudas.
Los fosfolípidos de la *soja* ocasionalmente pueden presentar trastornos gastrointestinales tales como *dolor de estómago, constipación* o *diarrea.* Dosis únicas intravenosas, orales e intraperitoneales de *fosfatidilcolina* por encima de 10 g/k en ratones y ratas, y por encima de 4,5 g/k en conejos, demostraron no ser tóxicas. Tampoco se observaron señales de toxicidad en las crías de roedores embarazadas con dosis diarias de 3.750 mg/k. En conejos, las dosis teratogénicas orales fueron evaluadas en más de 1 g/k y en administración intravenosa por encima de 0,5 g/k. Varios tests *in vitro* no demostraron potencial mutagénico (Blumenthal M. *et al.,* 2000).

Las *isoflavonas* de *soja* ocasionalmente pueden prolongar la menstruación entre uno y cuatro días en las mujeres con ciclos menstruales regulares. En algunos ensayos clínicos, el estreñimiento fue el síntoma más frecuentemente observado (Albertazzi P. *et al.,* 1998). Raras veces se han documentado cefaleas con la ingesta de suplementos de *isoflavonas de soja* (Engel P., 2002).
Los insaponificables de *soja* y *palta* en forma de cápsulas son muy bien tolerados. Sin embargo, alejados de las comidas pueden ocasionar regurgitaciones. Dosis únicas de 8 g/k administradas por vía esofágica a ratones fueron bien toleradas. De igual modo la administración diaria y repetida a lo largo de tres meses de 800 mg/k de insaponificables de *soja* solas, fueron bien toleradas por los animales (Lab. Pharmascience, Francia, 1997).

CONTRAINDICACIONES

Las *isoflavonas de soja* no deben ser administradas durante el embarazo ya que presentan efectos tónicos uterinos. El alto contenido en purinas (más del doble que las presentes en otras legumbres) contraindica su empleo (en altas raciones) en personas con riesgo de sufrir cálculos de ácido úrico o con predisposición a gota. Un alto y prolongado consumo de las semillas y sus derivados, debido a la incorporación de compuestos no glucosinolatados, puede provocar transtornos tiroideos, como se ha visto en vegetarianos estrictos o macrobióticos (Brinker F., 1998; Persky V. *et al*., 2002). Al respecto, tanto *genisteina* como *daidzeina* demostraron en modelos *in vitro* e *in vivo* un efecto inhibitorio de la enzima *peroxidasa tiroidea* lo cual contraindicaría su consumo en pacientes hipotiroideos (Daerge D. & Chang H., 2002). En cuanto al consumo de alimentos en base a soja (leche, queso, germinados, porotos, etc) no generaría problemas en el embarazo y lactancia, en la medida que se consuman asdecuadamente y no en forma muy excesiva.

STATUS LEGAL

La *soja* se encuentra registrada como alimento en todos los Códigos Alimentarios de los países. Las *isoflavonas de la soja* y la *lecitina de soja* en forma de cápsulas de uso oral, se encuentran aprobadas como suplemento dietario en numerosos países, aunque muchos ya consideran incorporarlos como nutracéuticos. La *lecitina de soja* se halla dentro del grupo de especies aprobadas para uso humano por la Comision E de Alemania. Los *insaponificables de palta y soja* para el tratamiento de la artrosis constituyen medicamentos fitoterápicos en varios países del mundo, siendo prescriptos bajo receta (Francia y Argentina, por ejemplo). La FDA norteamericana permite el uso de *lecitina de soja* en alimentos sin limitaciones de cantidad, ajustándose a las buenas prácticas de manufactura. (Blumenthal M. *et al.,* 2000).

USOS MEDICINALES

Las *isoflavonas de la soja* pueden administrarse principalmente como terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia, como coadyuvante en procesos osteoporóticos, hipertrofia benigna de próstata y para combatir síntomas climatéricos. La *lecitina de soja* es empleada fundamentalmente en cosmética como hidratante, y en medicina como hipolipemiante. Los *insaponificables de palta* y *soja* (Derrumal®; Piascledine 300®) se emplean en varios países del mundo como producto antiartrósico. A partir de la fracción insaponificable del residuo de la refinación del *aceite de soja* se obtiene *estigmasterol,* materia prima para la elaboración de hormonas esteroidales (Alonso J, 2007).

USOS ETNOMEDICINALES

Básicamente la *soja* y sus derivados son empleados desde un punto de vista nutricional. Las semillas en decocción por vía oral son recomendadas en Marruecos para tratar diabetes. En países de Oriente se aconseja el consumo de soja como antiosteoporótico.

USOS ALIMENTARIOS

Existen muchos productos derivados de la *soja* empleados en alimentación (leche, quesos) o como condimento (salsa de soja o tamari, miso). Haremos un breve resumen de cada uno de ellos.

- El ***aceite de soja*** se obtiene por expresión de las semillas (el rendimiento raramente excede el 10%), conteniendo una mezcla de glicéridos de ácidos poliinsaturados: *linoleico, oleico* y *linolénico* (86%) y saturados: *palmítico y esteárico* (14%). En general es hidrogenado químicamente para reducir su tenor en *ácido linolénico*, lo que facilita su conservación. Suele ser ingrediente de soluciones parenterales nutritivas y una importante fuente de lecitina.



- La ***leche de soja*** (obtenida por filtrado de las semillas) no cuenta con la cantidad de proteínas que tiene la leche de vaca. Sin embargo es muy útil, como leche sustituta de la vacuna, en casos de intolerancia a la lactosa. La *leche de soja* en realidad es el producto del filtrado de los granos de *soja* cocidos. Con ella se elaboran yogurts, flanes y mousses.



- El ***queso de soja*** se obtiene con el cuajado de la *leche de soja*, a través de la coagulación con sales de calcio y magnesio y posterior prensado. De esta manera se consigue un producto cremoso claro *(tofú)* que dejado fermentar origina finalmente el *queso de soja.* Se emplea como reemplazo de la carne o para hacer patés y salsas.

- La ***harina de soja*** contiene un 50% de proteínas, lo cual es empleado para enriquecer proteicamente otras harinas de cereales. Se obtiene a partir de las semillas a través del proceso de molienda del orujo de *soja* y previa extracción del aceite.

- La ***lecitina de soja*** es un complejo de fosfolípidos obtenidos de la semilla de *soja*, conformada básicamente por *fosfatidil-colina, fosfatidil-etanolamina* y *fosfatidil-inositol.* Los mismos son degradados a *liso-fosfatidil-colina* en intestino y absorbidos primariamente de esa forma.

- Existen varios productos derivados de la fermentación de la *soja*. El producto indonesio ***tempeh*** (ver abajo) se obtiene por fermentación de la *soja* a través del hongo *Rhizopus oryzae,* lo cual proporciona altos contenidos en proteínas, hierro y vitamina B_{12}.



Se emplea como alternativa proteica a la carne, presentando un agradable sabor. La ***salsa de soja*** *(tamari)* es un producto obtenido por fermentación natural (6-60 meses), conteniendo además trigo y sal. También como condimento para sopas o para sazonar otros platos. Un producto obtenido por fermentación prolongada con el deuteromicete *Aspergillus oryzae* es el ***miso*** o ***pasta de soja***.

El *miso* está compuesto de soja, arroz, sal y cebada. Es muy empleado en la cocina macrobiótica japonesa y suele ser conocido como *salsa Worcester*. El *miso* junto a las *algas wakame* y la sopa de verduras constituye el desayuno tradicional del Japón.

- Finalmente los ***germinados*** o ***brotes de soja*** provienen en realidad de la *soja verde* o *poroto mung* Presentan mayores niveles de *vitamina C* y mayor biodisponibilidad de proteínas, hidratos de carbono, fibra y minerales *(hierro* principalmente). El proceso de hidratación al cual es sometido genera un 95% de humedad que facilita esa mayor biodisponibilidad.

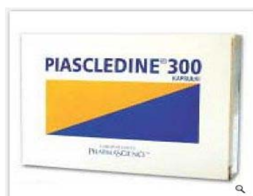
FORMAS GALÉNICAS

- ***Insaponificables:*** Fracción insaponificable de *palta* (100 mg) y *soja* (200 mg), se administran a razón de 1 cápsula diaria junto con el almuerzo o cena.

- ***Isoflavonas:*** En uso oral pueden administrarse en forma de extracto: 35 – 70 mg diarios (de isoflavonas totales) repartidos en dos tomas. En el mercado europeo existen presentaciones de isoflavonas bajo la forma de geles vaginales.

- ***Fosfolípidos de la soja:*** (con valoración de un 73-79% de *fosfatidil-colina* según Comisión E de Alemania) pueden ser administrados en casos de hipercolesterolemia en dosis de 1,5-2,7 g/diarios.

- ***Otros:*** La *ipriflavona* utilizada en el tratamiento de la osteoporosis en dosis de 600 mg/día, es una isoflavona sintética que se metaboliza a *daidzeína.*







OTROS USOS

El *aceite de soja* es usado en la industria de barnices. Asimismo algunos laboratorios han intentado introducirlo como reemplazo de las siliconas y del suero fisiológico en implantes contra arrugas, aunque todavía no se conocen los resultados ni la seguridad a largo plazo.

Referencias

- Adams M.; Golden D.; Anthony M.; Register T. and Williams J.: The inhibitory effect of soy protein isolate on atherosclerosis in mice does not require the presence of LDL receptors or alteration of plasma lipoproteins. *J. Nutr*. 132 (1): 43-9 (2002).

- Adlercreutz H.: Fotsis T.; Wahala K. *et al*.: Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine woman on various habitual diets. *Journal Steroid Biochem*. 25 (58): 791-7 (1986).
- Adlercreutz H.: ¿Is genistein the key to soy's success?. *The Lancet*. 16 (339): 1233 (1992).
- Adlercreutz H.; Bannwart C.; Wahala K. et al.: Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoids phytoestrogens*. Journal Steroid. Biochem. Molec. Biol*. 44 (2): 147-53 (1993).
- Akaza H., Miyanaga N., Takashima N., Naito S., Hirao Y., Tsukamoto T., Mori M.: Is daidzein non-metabolizer a high risk for prostate cancer? A case-controlled study of serum soybean isoflavone concentration. *Japan J Clin Oncol* 32(8):296-300 (2002).
- Akinloye O.; Akintunde C.; Banjoko S.; Adaramoye A. and Adeleye A.: An assesment of the oestrogenic effect of soyprotein on female rabbits. *Food Chemistry*. 77 (1): 67-9 (2002).
- Albertazzi P.; Pansini F.; Bonaccorsi G.; De Aloysio D.: The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Amer. Journal Obstet. Gynecol*. 91: 6-11 (1998).
- Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Edit. Corpus. Argentina 1ra Reimpr. (2007).
- Alvarenga A.: Ventagens funcionais das isoflavonas, um fitoestrógeno proveniente da soja. In: Atualizaçâo Científica em Nutriçâo 2001. Prevençâo e Tratamento de Obesidade, Diabetes e Dislipidemias. Livro de Resumos. Sao Paulo. (2001).
- Álvarez Trindade E.: Proteínas de soja como fonte de nutracêuticos. *Rev. Racine*. 62: 2630 (2001).
- Anderson J.; Johnstone B.; Cook M.: Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids*. New Engl. J. Med.* 333: 276-82 (1995).
- Anderson J.; Smith B.; Emmett J. *et al*.: *Medical Center and University of Kentucky.* Lexington, Ky. (1996).
- Anderson J.; Garner S.; Ambrose W. and Ohue T.: *Genistein and bone: studies in rat models and bone cell lines.* Department of Nutrition. Universty of North Carolina.USA (1996).
- Anderson J.; Smith B.; Washnock C.: Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. *Am. J. Clin. Nutr*. 70 (Suppl): 464-74 (1999).
- Anderson J., Chen X., Boass A., Symons M., Kohlmeier M., Renner J., Garner S.: Soy isoflavones: no effects on bone mineral content and bone mineral density in healthy, menstruating young adult women after one year. *J Am Coll Nutr* 21(5):388-93 (2002).
- Arjmandi B.; Alekel L.; Hollis B.; Amin D.; Stacewicz-Sapuntzakis M.: Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Jounal Nutrition*. 126: 161-7 (1996).
- Arjmandi B.: The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency. *J. Am. Coll. Nutr*. 20 (5 Suppl.): 398-402 (2001).
- Arliss R., Biermann C.: Do soy isoflavones lower cholesterol, inhibit atherosclerosis, and play a role in cancer prevention? *Holist Nurs Pract* 16 (5): 40-8 (2002).
- Arnold S.; Klotz D.; Collins B. et al.: Synergistic activation of estrogen receptor with combination of environmental chemical*. Science*. 272: 1489-92 (1996).
- Barnes S. and Peterson T.: Biochemical targets of the isoflavone genistein in tumor cells lines*. PSEBM.* 208 (1): 103-8 (1995).
- Beltrán E. Isopflavonas y riesgo cardiovascular en la menopausia. *Ginecol. Obstr Clin.* 6: 159-65 (2005).
- Bennink M.; Thiagarajan L.; Bourquin L. and Kavas A.: *Prevention of precancerous colonic lesions in rats by soy flakes, soy flour, genistein and calcium.* Michigan State University. East Lansing. USA. (1996).
- Berdonces I Serra J.: La soja*. Fitomédica*. 23: 38-46 (1999).
- Blumenthal M.; Goldberg A.;Brinckmann J.: *Herbal Medicines. Expanded German Commission E Monographs.* American Botanical Council. USA (2000).
- Bonte F.; Dumas M.: Parfums Christian Dior, Fr. *PCT Int. Appl. Wo.* 62: 480 (1999).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* Eclectic Medical Publications. Oregon, USA (1998).
- Brynin R.: Soy and its isoflavones: a review of their effects on bone density. *Altern Med Rev* 7(4):317-27 (2002).
- Bundred N.; Harding C.; Phillips M.; Howell D. and Morton M.: *Serum phytoestrogen levels in british women with breast cancer and controls.* University Hospital of South Manchester and Tenovus Medical Institute. Cardiff, United Kingdom. (1996).

- Busby M.; Jeffcoat A.; Bloedon L.; Koch M.; Black T.; Dix K.; Heizer W. *et al.:* Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to healthy men. *Am. J. Clin. Nutr*. 75 (1): 126-36 (2002).
- Cassidy A.; Bingham S. and Setchell K.: Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women*. Am. J. Clin. Nutr*. 60 (3): 333-340 (1994).
- Chiechi L., Secreto G., D'Amore M., Fanelli M., Venturelli E., Cantatore F., Valerio T., Laselva G., Loizzi P.: Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis randomized trial. *Maturitas* 42 (4):295-300 (2002).
- Choi S.; Ha T.; Han J.; Kim S. et al.: Estrogenic activities of isoflavones and flavones and their structure-activity relationships. Planta Medica 74: 25-32 (2008).
- Cobol F.: Los germinados*. Medicina Natural*. 7: 49-53 (1987).
- De Castro A.: *Productos Naturales en Cosmética.* XXVI° Reunión Anual de Químicos Cosméticos Argentinos, San Martín de los Andes, Argentina (1999).
- Delic N.: *Utilización de la lecitina de soja en cosmética.* XIVª Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos. Santiago, Chile (1999).
- Doerge D., Chang H.: Inactivation of thyroid peroxidase by soy isoflavones, in vitro and in vivo. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 777(1-2):269-79 (2002).
- Djuric Z.; Chen G.; Doerge D.; Heilbrun L. and Kucuk O.: Effect of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women. *Cancer Lett*. 172 (1): 1-6 (2001).
- Dupperrat B. and Lamberton J.: *Tratamiento de la esclerodermia con insaponificables de aceite vegetal.* Tratamiento de Thiers. Gentileza Lab. Finadiet. (1992).
- Eden J.; Knight D.; Mackey R. and House R.: *Hormonal effects of isoflavones.* Royal Hospital of Women.Paddington, Australia (1996).
- Engel P.: New onset migraine associated with use of soy isoflavone supplements. *Neurology* 59(8):1289-90 (2002).
- Erdman J.: Soy protein and cardiovascular disease. A statment for healthcare professionals from the Nutition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 102: 255-9 (2000).
- Fanti O.; Faugere M.; Gang Z.; Schmidt J.; Cohen D. and Malluche H.: *Systematic administration of genistein partially prevents bone loss in ovariectomized rats in a non-estrogen-like mechanism.* Department of Internal Medicine. Univesity of Kentucky and VA Medical Centers, USA (1996).
- FAO: Evaluación de la calidad de las proteínas. Informe de la Comisión de Expertos FAO/OMS. Estudio FAO: Alimentación y Nutrición. Roma. (1992).
- FDA. Food and Drugs Administration approves new health claim for soy protein and coronary heart disease. www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00980.htlm. October (1999).
- File S.; Jarrett N.; Fluck E.; Duffy R.; Casey K. and Wiseman H.: Eating soya improves human memory. *Psychopharmacology. Berl*. 157 (4): 430-6 (2001).
- Fotsis T.; Pepper M.; Adlercreutz H. et al.: Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis*. Proc. Nat. Acad. Sci.* USA. 90 (7): 2690-4 (1993).
- Fritz W., Eltoum I., Cotroneo M., Lamartiniere C.: Genistein alters growth but is not toxic to the rat prostate. *J Nutr* 132 (10):3007-11 (2002).
- Gardner-Thorpe D., O'Hagen C., Young I., Lewis S.: Dietary supplements of soya flour lower serum testosterone concentrations and improve markers of oxidative stress in men. *Eur J Clin Nutr* 57 (1):100-6 (2003).
- Geller J. *et al*.: Genistein inhibits de growth of human-patient BHP and prostate cancer in histoculture*. The Prostate*. 34: 75-9 (1998).
- Ghyczy M. *Industrial Production of Liposomes.* IFSCC Yokohama Congress. (1993).
- Guarneri L.: Genistein, a protein tyrosinase kinase inhibitor, inhibits thromboxane A2 –mediated human platelet response. *Molecular Pharmacology.* 39: 475-80 (1990).
- Han K. *et al*.: Efeito de isoflavonas na síndrome do climatério. In: Simposio Alimentos Funcionais para o Novo Milènio: Qualidade de Vida e Saude. Campinas, Brasil. Abstract P-11 (2000).
- Han K.; Bertolucci P.; Panizzi M. and Yim D.: Efeito de isoflavonas na doença de Alzheimer. 1° Simpósio Brasileiro sobre os Beneficios da Soja para a Saúde Humana. Londriona, Brasil. (2001).
- Harding C.; Morton M.; Gould V.; Phillips M.; Howell D. and Bundred N.: *Dietary soy supplementation is oestrogenic in menopausal women.* University Hospital of South Manchester, and Tenovus Medical Institute, Cardiff, United Kingdom (1996).
- Harmand M.: *Estudio de la acción de insaponificables de palta y soja en cultivos de condrocitos articulares.* Gentileza Lab. Finadiet (1992).
- Holt S.: Phytoestrogens for a healthier menopause*. Alternative and Complementary Therapies*. 1-5 (1997).

- Huang Y.; Cao S.; Nagamani M.; Anderson K.; Grady J.; Lu L. Decreased circulating levels of necrosis tumoral alpha factor in posmenopausial women during consumption of soy-containing isoflavones. *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 90: 3956-62 (2006).
- Ingram D.; Sanders K.; Kolybaba M. and Lopez D.: Case control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *The Lancet*. 990-4 (1997).
- Izumi I.; Piskula M.; Osawa S. and Obata A.: Soy isoflavones aglycones are absorved faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J. Nutr*. 130: 1695-9 (2000).
- Jeejeebhoy K.: Vegetable proteins: are they nutritionally equivalent to animal protein?. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 12: 5-11 (2000).
- Jenkins D.; Wolever T.; Thorne M. *et al*.: The relationship between glycemic response, digestibility and factors influencing the dietary habits of diabetics*. American Journal Clinical Nutrition*. 40: 1175-91 (1984).
- Kanazawa T.: *Anti-atherogenic effects of soybean protein. Viewpoints from peroxidizability and molecular size of LDL and from anti-platelet aggregation.* 2nd. Department of Internal Medicine. Hirosaki University School of Medicine. Japón. (1996).
- Kashisly U.; Aksu C.; Berkkanoglu M. and Arici A. Estrogenicity of isoflavones on human endometrial stromal and glandular cells. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 87 (12): 55-39-44 (2002).
- Kim H.; Xia L. and Gewin G.: Attenuation of neurodegeneration-relevant modifications of brain proteins by dietary soy. *Biofactors*. 12: 243-50 (2000).
- Knight D. and Eden J.: Phytoestrogens: a short review. Maturitas. 22: 167-75 (1995).
- Kurowska E. and Jordan J.: *Role of the main components of whole soybean products, soy protein and soy oil in reducing hypercholesterolemia.* University of Western Ontario, London and Brescia College, London, Ontario, Canada (1996).
- Lab. Finadiet. *Experiencia clínica colectiva en Argentina con el extracto total de los IPS en el tratamiento de la artrosis.* Informe a profesionales. (1998).
- Lamartinier C.; Zhang J. and Cotrones M.: Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity. *Am. J. Clin. Nutr*. 68 (Suppl.): 1400-5 (1998).
- Lewis J.; Morris J.; Clark B. and Elder P.: The effect of isoflavone extract ingestion, as Trinovin®, on plasma steroids in normal man. *Steroids*. 67 (1): 25-9 (2002).
- Li L.; Sun Q.; and Li F.: Aging-resistant function of soybean phospolipid paste*.* Lisoning Institute of Basic Medicine. Shenyang (China). *Zhogguo Zhongyao Zazhi*. 15 (12): 749-50 (1990).
- Lichtenstein A.: Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J. Nutr*. 128: 1589-92 (1998).
- Lu L.; Anderson K.; Grady J. *et al.: Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 5 (1): 63-70 (1996).
- Maheu E.; Mazières B.; Valat J.; Loyau G.; Le Loët X.; Bourgeois P.; Grouin J. and Rozenberg S.: Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponificables in the treatment of osteoarthritis of the knee and HIP. *Arthritis and Rheumatism.* 41 (1): 81-91 (1998).
- Makela S.; Poutanen M.; Lehtimaki J. et al.: Estrogen-specific 17-beta-HO-steroid oxidereductase type 1 as a possible target for the action of phytoestrogens. *PSEBM*. 208 (1): 51-9 (1995).
- Mandelbaum J.: Phyto-hormones:¿Quel Devenir?. *Genesis.* Abril 1998.
- Martin M.; Haourigui M.; Pelissero C. et al.: Interactions between phytoestrogens and human sex steroid binding protein*. Life Sciences*. 58 (5): 429-36 (1996).
- Mei J.; Yeung S. and Kung A.: High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 86 (11): 5217-21 (2001).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Molero Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II: Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia.* 71: 278-307 (2000).
- Messina M.; Persky V.; Settchel K. and Barnes S.: Soy intake and cancer risk: a review of in vitro and in vivo data. *Nutrition and Cancer*. 21: 113-131 (1994).
- Messina M.: Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and healths effects. Am. J. Clin. Nutr. 70 (Suppl.): 439S-450S (1999).
- Messina M. and Loprinzi C.: Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J. Nutr*. 131 (11 Suppl.): 3095-3108 (2001).
- Miksicek R.: In situ localization of the estrogen receptor in living cells with the fluorescent phytoestrogen coumestrol. *Journal Histochem. Cytochem*. 41 (6): 801-10 (1993).
- Murkies A.; Lombard C.; Strauss B.; Wilcox G.; Burger H. and Morton M.: Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas*. 21: 189-95 (1995).

- Nagata C.; Takatsuka N.; Inaba S. *et al. J. Natl. Cancer Inst*. 90 (23): 1830-5 (1998).
- Navarro Moll C. Interés terapéutico de las isoflavonas en la menopausia: evidencias científicas. *Rev. Fitoterapia* 6 (S): 65-9. (2006).
- Nestel P.; Pomeroy S.; Kay S.; Cameron J. et al. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausial women. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 84: 895-99 (1998).
- Nilausen K. and Meinertz H.: *Variation in plasma lipoprotein response to dietary soy protein in normolipidemic men.* University of Copenhagen, School Medicine, Denmark (1996).
- Olguin M.; Calderari S.; Posadas M.; Revelant G. et al.: Evaluación química y nutricional de un alimento para adultos a base de soja y cereales*. Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 45 (3): 187-192 (1995).
- Paech K.; Webb P.; Kuipper G. et al.: Differencial ligand activation of estrogen receptor ER a et ER B at AP 1 sites. *Science*. 277 (5331): 1508-10 (1997).
- Pagliacci M.; Smacchia M.; Migliorati G. et al.: Growth inhibitory effects of the natural phytoestrogen genistein in MCF-7 human breast cancer cells*. European Journal of Cancer*. 30 A (11): 1675-82 (1994).
- Persky V.; Turyk M.; Wang L.; Freels S. *et al*.: Effects of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr*. 75 (1): 145-53 (2002).
- Potter J.; Baum J.; Surya P.; Erdman J.: *Effects of soy protein and isoflavones on plasma lipid profiles in postmenopausal women.* Department of Food Science and Human Nutrition: Division of Nutritional Scienses. University of Illinois and Urbana-Champaign. Urbana, Illinois, USA (1996).
- Potter J.; Hutchinson F. *Cancer Prevention: Food and Phytochemicals.* Cancer Research Center and University of Washington. Seattle, Washington (1997).
- Ranich T.; Bhathena S. and Velásquez M.: Protective effect of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J. Ren. Nutr*. 11 (4): 183-93 (2001).
- Ríaz N.: Health Benefits of Soy Protein. In: *Short Practical Course of Texturized Vegetable Protein*. Texas A&M University. Pp. 23 (2000).
- Ridges L.; Sunderland R.; Moerman K.; Meyer B.; Astheimer L. and Howe P.: Cholesterol lowering benefits of soy and linseed enriched foods. *Asia Pacif. J. Clin. Nutr*. 10 (3): 204-11 (2001).
- Ringer D.: *Physicians' Guide to Nutriceuticals*. Omaha, NE: Nutritional Data Resources. (1998).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Biotecnologia.* Edit. Premier. San Pablo. (1997).
- Ruiz Larrea M.; Mohan A.; Paganga G.; Miller N. and Bolwell G.: Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones*. Free Radical Research*. 26: 63-70 (1997).
- Sarwar G.; Donough F.: Evaluation of PDCAAS method for assessing protein quality of foods. *J. Ass. Off. Anal Chem*. 73: 347-56 (1990).
- Schoene N. and Guidry C.: Genistein inhibits reactive oxygen species formation during activation of rat platelets in whole blood. *Nutritient Requeriments and Functions Laboratory*. Beltsville Human Nutrition Research Center. USA (1996).
- Setchell K.: Absorptions and metabolism of soy isoflavones from food to dietary supplements and adults to infants*. J. Nutr*. 130 (Suppl.): 654-5 (2000).
- Setchell K: Soy isoflavones: benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators (SERMs*). J. Am. Coll. Nutr.* 20 (5 Suppl): 354-62 (2001).
- Setchell K., Brown N., Lydeking-Olsen E.: The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 132 (12):3577-84 (2002).
- Summers R.: Tratamiento de la xerosis con fosoflípidos y glicerina. *J.S.C.C.* Vol. 47 nº 1 (1996).
- Tham D.; Gardner C.; Haskell W.: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 83: 2223-35 (1998).
- Tompkins R. and Parkin L.: Effects of long-term ingestion of soya phospholipids on serum lipids in humans. *Am. J. Surg*. 140 (3): 360-4 (1980).
- Trévoux R.: Phyto-estrogènes et endomètre*. Reprod. Human. Hormones*. 9 (10): 691-6 (1996).
- Van Ruth S.; Shaker E. and Morrisey P.: Influence of methanolic extracts of soybean seeds and soybean oil on lipid oxidation in linseed oil. *Food Chem*. 75 (2): 177-84 (2001).
- Vignon E. and Richard M.: *Efectos in vitro e in vivo del Piascledine® sobre las enzimas degradativas del cartílago osteoartrítico humano.* Centre Hospitalier Lyon Sud, Francia (1997).
- Wei H.: Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 208: 124 (1995).

- Widhalm K.: *Treatment of Hypercholesterolemia in children by diet using soy protein.* Department of Pediatrics, University of Vienna. Austria (1996).
- Wilcox G. *et al.*: Estrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *British Medical Journal*. 301: 905-6 (1990).
- Wilson T.; Meservey C. and Nicolosi R.: Soy lecithin reduces plasma lipoprotein cholesterol and early atherogenesis in hypercholesterolemic monkeys and hamsters: beyond linoleate. *Atherosclerosis*. 140 (1): 147-53 (1998).
- Wojcicki T. *et al*.: Evaluación clínica de la lecitina como agente reductor de lípidos. *Phytother. Res*. 9 (8): 597-9 (1995).
- Wu A.; Ziegler R.; Horn-Ross P.; Nomura A.; West D. et al.: Tofu and risk of breast cancer in asian-americans. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 5: 901-6 (1996).
- Wu A. *et al*.: Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am. J. Clin. Nutr*. 68 (Suppl.): 1437-43 (1998).
- Wu A., Wan P., Hankin J., Tseng C., Yu M., Pike M.: Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 23(9):1491-6 (2002).
- Xu Z., Wu Q., Godber J.: Stabilities of daidzin, glycitin, genistin, and generation of derivatives during heating. *J Agric Food Chem* 50 (25): 7402-6 (2002).
- Yamaguchi K.; Honda H.; Wakisaka C.; Tohei A. and Kogo H.: Effects of phytoestrogens on acetylcholine and isoprenaline-induced vasodilatation in rat aorta. *Jpn J. Pharmacol*. 87 (1): 67-73 (2001).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: ZAPALLO

Nombre Científico: *Cucurbita maxima* Duch.

Sinonimia: *Cucurbita pepo* L.

Familia: Cucurbitáceas.

Nombres Populares:

Español: *zapallo, calabaza, auyama, calabacera.*
Portugués: *abóbora, abóbora-menina, jerimu.*
Inglés: *calabash, pumpkin, giant pumpkin.*
Otros: *zucca, (Italiano), Kürbis (Alemán), courge, citrouille, potiron (Francés).*



INTRODUCCIÓN

Con el nombre de zapallo o calabaza, se conoce a esta planta americana de la cual se obtiene un apreciado alimento, así como un aceite a partir de sus semillas, el cual medicinalmente ha dado muestras acabadas de su utilidad en varias patologías. Existe una variedad más pequeña conocida como *calabacita, calabacín* o *zucchini* ***(Cucurbita pepo*** **L.)** que también cuenta con propiedades terapéuticas. Esta última es fácilmente hibridante con otras Cucurbitas afines.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

C. maxinma es una planta anual de grandes dimensiones, caracterizada por presentar un tallo rastrero provisto de zarcillos que puede alcanzar los 10 metros. Las hojas son grandes, cordiformes, ásperas, de color amarillo, cubiertas con una pilosidad urticante. Los frutos *(zapallo, pepónide* o *calabaza)* son grandes, carnosos y huecos, con grandes polimorfismos, de color amarillo-verdoso al madurar, conteniendo gran cantidad de semillas o pepitas ovales de color blanquecino. Existen muchas variedades hortenses, alguna de las cuales pueden llegar a pesar hasta 60 kg. Se considera que el fruto está bien maduro cuando la parte que está en contacto con el suelo presenta un color intensamente amarillo.

HÁBITAT

La mayoría de los *zapallos* o *calabazas* proceden de las regiones áridas o desérticas de México y suroeste de Estados Unidos. Aparece cultivada y subespontánea en los paises tropicales y subtropicales, creciendo para su buen desarrollo sobre suelos bien drenados y ricos en materia orgánica. Existen muchas variedades, destacando por su importancia alimenticia y también medicinal *Cucurbita moschata* Duchesne (ex Poiret) que crece principalmente en Centroamérica.

PARTE UTILIZADA

El fruto es la parte comestible. La droga vegetal, medicinalmente hablando, está constituida por las semillas maduras, no tostadas. Presenta sabor adulzado y aceitoso.

HISTORIA

La *calabaza*es son otras más de las especies comestibles de origen americano, habiendo constituido un importante alimento en épocas precolombinas.. Se comenzó a cultivar muchos siglos antes del descubrimiento de América de acuerdo con evidencias arqueológicas halladas en México y Perú. En este último caso, hace dos mil años ya era domesticada por la cultura Mochica, como lo muestran algunas artesanías que pueden ser vistas en el Museo de Larco en Perú (ver abajo a la izquierda la imagen).



Por su parte, los indígenas Cherokee e Iroquois de Norteamérica ya empleaban la infusión de las semillas como antihelmíntico y para combatir trastornos urinarios. Fue difundida en el continente europeo a partir del siglo XV ó XVI, donde por la facilidad de su hibridación hizo que se la confundiera inicialmente con las calabazas de peregrino (*Lagenaria siceraria*). Para algunos autores, el origen real de la *calabaza* sería asiático, fundándose en antiguos escritos que datan de tiempos bíblicos. Sin embargo, todos esos textos mencionan plantas con diversos nombres que corresponderían a melones, pepinos o a la llamada calabaza vinatera.
El hallazgo en tumbas incaicas de restos de calabaza vinatera haría presuponer que antiguamente existió algún tipo de contacto entre Asia y América. La calabaza forma parte de los rituales del Día de Muertos de varios países de América (EE.UU., México, Guatemala), siendo común su empleo en las fiestas de Halloween.

CONSTITUCIÓN ALIMENTICIA

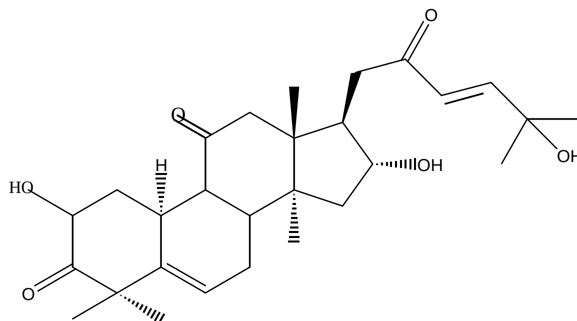
Por cada 100 g del fruto:
Calorías (25); proteínas (1 g); grasas totales (0,1 g); carbohidratos (5 g); fibras (0,5 g); agua (91,3 g); sodio (1 mg); potasio (383 mg); calcio (22 mg); fósforo (44 mg); magnesio (8 mg); hierro (0,8 mg); pro-vitamina A (100 µg); vitamina E (1,1 mg); tiamina (0,05 mg); riboflavina (0,07 mg); niacina (0,5 mg); piridoxina (0,10 mg); vitamina C (9 mg); purinas (0 mg); ácido fólico (11 µg); nitratos (68 mg); yodo (1 µg); zinc (200 µg); cobre (80 µg); cromo (2 µg). (Elmadfa I. *et al.*, 1994). En *C. maxima* y *C. pepo* presentan luteína, a diferencia de *C. moschata*, que carece de la misma (Azevedo Meleiro et al., 2007).

CONSTITUCIÓN OUÍMICA

Germen de las semilla
Presenta aminoácidos de núcleo pirrolidínico denominados *cucurbitinas A y B* (0,5 - 2%). Además contiene: *ácido cucúrbico, ácidos grasos insaturados* (25-50%) conformados por los *ácidos oleico* (29%), *linoleico* (47%), *palmítico* (13,3%), *esteárico* (8%).

Otros componentes hallados son: *pectinas* (30%), *glúcidos* (37%), *proteínas* (38% ricas en los aminoácidos *leucina* y *tirosina), tocoferoles (α, β- y γ-tocoferol), lecitina, carotenoides (luteína, criptoxantina y β-caroteno), fitoesteroles (β-sitosterol, ergosterol, campesterol), peponósido, peporresina, pigmentos clorofílicos (clorofila B y feofitina A), trazas minerales (selenio, manganeso, cobre y zinc),* El *aceite de calabaza* está compuesto por glicéridos de los ácidos grasos insaturados, además de un insaponificable (1,5 - 2%) rico en esteroides (1%) entre los que destacan Δ^5*-esterol,* Δ^7*-esterol y* Δ^8*-esterol.*

Planta entera (sin la semilla)
Presenta *saponinas triterpénicas pentacíclicas* conocidas como *cucurbitacinas.*



cucurbitacina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre las principales cualidades del *zapallo* o calabaza se destacan sus propiedades antihelmínticas y antiprostáticas. En principio, las *cucurbitacinas* serían los compuestos más importantes desde el punto de vista farmacológico. No obstante, estas sustancias no son patrimonio exclusivo del género *Cucurbita*, habiéndose encontrado también en las especies *Trichosanthes kirilowii, Trichosanthes tricuspidata, Eleocarpus mastersii, Ecballium elaterium y Wilbrandia ebracteata*, entre otras. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiprostática
En un estudio clínico abierto, se administró a 6 pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) previo a una resección quirúrgica del órgano, 90 mg de un extracto compuesto por esteroles de las semillas de *zapallo*, durante 3-4 días. Análizados los tejidos seccionados se pudo constatar una disminución en los niveles de *dihidrotestosterona*, respecto a otro grupo de pacientes no tratados (Schilcher H., 1992). De la fracción insaponificable lipídica (rica en esteroides) del aceite de *zapallo* se obtiene el Δ^7 *esterol*, cuya estructura química es muy similar a la *dihidrotestosterona (DHT),* interfiriendo con su metabolismo e inhibiendo competitivamente a la enzima *5-alfa-reductasa,* responsable del pasaje de *testosterona* a la forma más activa *DHT* = *dihidrotestosterona* (Bombardelli E. & Morazzoni P., 1997; Schulz V. *et al*., 2001).

Otro estudio clínico abierto a doble ciego efectuado sobre 53 pacientes con HBP, evidenció los beneficios sintomatológicos del consumo de un preparado (Curbicin®) elaborado con extractos de semillas de *zapallo* 80 mg y esteroles del fruto de *Sabal serrulata* 80 mg a lo largo de tres meses de tratamiento. Finalizado el estudio se pudo constatar una reducción en la frecuencia miccional, en el residuo miccional, en la sensación de tenesmo, además de una mejoría en la calidad del chorro miccional (Carbin B. *et al*., 1990).
Por su parte las *cucurbitacinas* (no están presentes en la semilla) demostraron interferir con la unión a globulinas ligantes de hormonas sexuales (SHBG). En ese sentido demostraron formar complejos estables con las proteínas receptoras para andrógenos, siendo de gran importancia para esta unión el grupo 17-hidroxilo y 3-ceto. Por otro lado, en las semillas se han identificado además *fitoesteroles*, de comprobada actividad antiprostática (Carbin B. *et al*., 1990; Cañigueral S. *et al*., 1998).



Así, el conjunto de acciones de aceite de la semilla (principalmente) y el resto de la planta (cucurbitacinas), logra inhibir el crecimiento hipertrófico prostático (especialmente en estadios I y II), lo cual hace que pueda combinarse con otros productos tales como *polen, Serenoa repens, Pygeum africanum, Urtica dioica, Hipoxis rooperi* o el *licopeno* de *Lycopersicum esculentum* (Blumenthal M. *et al*., 2000; Alonso J., 2007).
Las semillas solas de calabaza, así como cuando se combinan con fitoesteroles, demostraron en ratas poder bloquear el crecimiento del peso prostático inducido por testosterona y prazosin. Este descenso fue más marcado a nivel de la parte ventral de la próstata. También fueron constatados niveles bajos de síntesis de proteínas, coadyuvando en tal sentido, en el proceso reductor (Tsai Y. et al., 2006).

Actividad Antiparasitaria
Las *cucurbitinas* son las sustancias responsable del efecto antihelmíntico del *zapallo*, en especial sobre tenias y oxiuros, lo cual fue evidenciado a través de diversos ensayos *in vivo* empleando extractos hidro-alcohólicos, observándose un efecto paralizante sobre la musculatura de la *tenia* y sin efectos colaterales.
También pueden emplearse las semillas frescas trituradas sin la cáscara, en dosis de 30-50 g para los niños o de 100 g para adultos. Conviene tomarlas en ayunas y acompañar el tratamiento con algún laxante salino o con semillas de *sen* mezcladas con miel (Weiss R., 1988; Guarrera P., 1999; Molina Savatierra R., 1995; Blumenthal M. *et al*., 2000).



Por otra parte, el extracto etanólico de las semillas de *calabaza* ha evidenciado actividad antimalárica en ratas infectadas con *Plasmodium berghei*, con un 50% de efectividad en la reducción de los niveles de parasitemia, en dosis de 250-500 mg/k (Amorim C. *et al*., 1991).
Un trabajo experimental en modelos animales (roedores) llevado a cabo los laboratorios de Química y Parasitología de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, en Tacna (Perú), pudo demostrar la actividad antihelmíntica de las semillas de calabaza (23 g en 100 ml de agua destilada, equivalente a unas 73 semillas). El trabajo constató que dosis superiores (30-32 g/100 ml) alteran la motilidad y generan efectos proteolíticos en los helmintos. No obstante, fue observado gastritis no erosiva en algunos animales a las 4 horas de haberse suministrado una dosis de 9 g/ en las ratas (Díaz Obregón D. *et al.,* 2004).

Oncología Experimental
Las *cucurbitacinas* (no presentes en las semillas) generan, *in vitro,* actividad citotóxica, antitumoral e inactivadora del virus de Epstein Barr (Konoshima T. *et al.*, 1994).

La *cucurbitacina E* ha demostrado *in vitro* una significativa actividad inhibitoria en cultivos de carcinoma prostático humano, con una IC_{50}= 7-50 nM, luego de dos horas de exposición (Duncan K. *et al*., 1996). De las flores del *zapallo* se ha aislado el compuesto *espinasterol*, el cual ha demostrado actividad antigenotóxica en el test del micronúcleo (Villaseñor I. *et al*., 1996). Resulta interesante un estudio reciente efectuado con extractos conteniendo *cucurbitacinas B, D, E* e *I* aisladas de la especie emparentada *Cucurbita andreana*. Al respecto, las *cucurbiracinas B* y *D* demostraron una significativa actividad inhibitoria *in vitro* frente a cultivos de células humanas de carcinoma de colon HCT-116 (81 y 80%, respectivamente) y cáncer de mama MCF-7 (87 y 78%). En cultivos de cáncer de pulmón humano NCI- H460 y S.N.C. S-268, sólo la *cucurbitacina B* demostró una actividad inhibitoria importante, del orden del 96 y 92%, respectivamente. El control con *adriamicina* evidenció una actividad inhibitoria sobre los 4 tipos de tumores del orden del 64%, 47%, 45% y 71%, respectivamente (Sayaprakasam B. *et al*., 2003).

Otras Actividades

De las semillas del *zapallo* se ha podido aislar un principio activo de tipo proteico inhibidor *in vitro* del factor XIIa de la coagulación sanguínea (factor de Hageman). Este principio activo, conocido como *CMTI-V* también evidenció actividad inhibitoria de la *tripsina* (Hojima Y. *et al*., 1982; Wynn R. & Laskowski M. (Jr); 1990). Por su parte el extracto acetónico de las semillas de *zapallo* no evidenció efectos antilipolíticos ni lipogénicos *in vitro* (Wong C. *et al*., 1985). Un estudio realizado en zonas endémicas de Tailandia con niños entre 2 y 7 años demostró que las semillas de *zapallo* reducen los cristales de *oxalato de calcio*, a la vez que incrementan los niveles de *glucosaminoglicanos, prifosfatos* y *potasio* (Suphakarn V. *et al*., 1987).

El zumo extraído de *Cucurbita ficifolia* B. (una variedad mexicana de *zapallo)* ha demostrado poseer propiedades hipoglucemiantes significativas en conejos en relación al agua (placebo) y a *tolbutamida* (control). Respecto a este último fármaco, demostró poseer un efecto más rápido y sostenido con el transcurrir de las horas. En cambio, sobre animales con diabetes severa, los resultados no fueron muy satisfactorios (Roman Ramos R. *et al*., 1995). En ratas con artritis experimental, la administración del aceite de semilla de *zapallo* produjo efectos antioxidantes y antiinflamatorios al disminuir la actividad de peroxidasas lipídicas y radicales libres producidos durante el proceso degenerativo articular (Fahim A. *et al*., 1995). Estudios *in vitro* demostraron que las *cucurbitacinas B, D, E e I* (aisladas de la especie emparentada *Cucurbita andreana)* poseen actividad inhibitoria de la vía de la *ciclooxigenasa-2* (COX_2) en concentración de 100 μg/ml. En cambio en la misma concentración no ejercieron actividad sobre la vía de la COX_1. Dicha actividad inhibitoria resultó menor a la evidenciada por el fármaco sintético VIOXX® (Sayaprakasam B. *et al*., 2003).

Finalmente, la fracción polisacárida soluble en agua de los frutos de *C. maxima* demostró efectos antioxidantes, similares a los demostrados por la enzima SOD (Superóxido Dismutasa). También mostró inhibir la oxidación de la vitamina C in vitro. La eficacia de estas actividades es dependiente del contenido de azúcar en el fruto (Nara K. et al., 2009).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El *zapallo* administrado como alimento es muy bien tolerado. Sin embargo se han documentado 4 casos excepcionales de alergia a componentes del mismo caracterizado por la presencia de náuseas, diarrea y prurito (Reindl J. *et al*., 2000). Los extractos de las semillas de *zapallo* son por lo general muy bien tolerados. La administración de los mismos a ratas y cerdos por vía oral durante 4 semanas, no produjo cambios en los niveles séricos de glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, ácido úrico, transaminasas hepáticas y números de eritrocitos.

La investigación histopatológica de los principales órganos no evidenció anormalidades ni señales de toxicidad (De Queiroz Neto A. *et al*., 1994). Estudios de toxicidad realizados con la variedad *Cucurbita moschata* evidenciaron para el jugo de la hoja, el jugo del fruto o el macerado acuoso de la semilla, una DL_{50} oral en ratones por encima de 25 g/k . Por otra parte la administración del extracto de la planta entera (hasta 18,75 ml/k) por vía oral a ratones durante 1 mes no provocó ninguna muerte ni signos de toxicidad. El extracto acuoso de la hoja (1:1) no evidenció toxidad cutánea tras su aplicación en conejos albinos (Germosén Robineau L. (1996).

CONTRAINDICACIONES

No se han documentado.

STATUS LEGAL

La semilla de*C. maxima* se encuentra registrada en las Farmacopeas de Estados Unidos (5th a 10th. Ed.), Gran Bretaña (BHP, 1996) y Alemana (10th Ed.) y además está aprobada para uso humano por la Comisión "E" de Alemania, indicándose en casos de vejiga irritable o disuria asociada a hipertrofia benigna de próstata grados I y II. Las Farmacopeas de Holanda (Ed. 1966) y de la ex-URSS han registrado la variedad *Cucurbita moschata* Duch. El Merck Index reporta para la semilla propiedades antihelmínticas (Blumenthal M. *et al*., 2000). En Cuba está autorizado el uso con fines medicinales de las semillas de *Cucurbita moschata* (García González M., 2000). Como alimento, la calabaza se encuentra incorporada a todos los Códigos Alimentarios.

USOS ETNOMEDICINALES

Las semillas se emplean como antihelmíntico. Para ello se toman 30 a 40 g. de semillas las cuales se descascaran y trituran. El producto resultante es mezclado si se desea con miel y se toma de una sola vez o cada 60 minutos a lo largo del día. A continuación se tomará un purgante salino. En niños conviene tomar la mitad de la dosis y utilizar como laxante una cucharadita de vaselina. También se puede proceder al decocto de las semillas crudas trituradas a razón de 2-3 tazas al día.
En casos de enfermedades de próstata o infecciones de vías urinarias se pueden consumir entre 50 y 100 g diarios de semillas, o se procede a ingerir una emulsión preparada en base a 100 g de semillas descascaradas y trituradas en medio litro de agua. Esta emulsión también se emplea en casos de insomnio e inflamaciones. En Marruecos emplean la pulpa cruda y macerada aplicada localmente como cataplasma en casos de quemaduras. En tanto la decocción de las semillas se emplea como digestivo. La decocción de las semillas se emplea en Trinidad y Tobago como bebida refrescante. Por último, en México consumen el zumo del fruto de *calabaza* como antidiabético.

FORMAS GALÉNICAS

- *Decocción:* De las semillas a razón de 50-100 g/día en adultos y 20-40 g/día en niños.

- *Aceite:* El aceite de *calabaza* puede administrarse en forma de cápsulas-blandas, a razón de 0,2 a 0,3 g por cápsula, administrándose 2 - 3 unidades diarias.

USO ALIMENTICIO

De las *calabazas* se consumen los frutos verdes, tiernos, cocidos o fritos; o también los frutos maduros, empleados en la elaboración de dulces y panes. En algunos pueblos de Italia consumen las flores batidas con huevo y harina para luego ingerirlas asadas.
Se la puede consumir en conserva o en compota, mediante el agregado de pequeñas limaduras, cubos o un ladrillo (dependiendo de la cantidad de compota a realizar) de sodio o potasio, para neutralizar los ácidos producidos por el proceso de la compostura, logando asi un sabor dulce suave, para nada ácido.



El fruto contiene numerosas semillas, las cuales presentan pulpa blanca comestible, con ellas se elaboran las tradicionales *pepitas* o *semillas* ("pipas" en España), secándolas al sol, y tostándolas en un comal, con sal, sin que se quemen. Es muy común encontrarlas en puestos de la calle envueltas en bolsas de papel celofán. A estas semillas o pipas *(pipas de calabaza)* se les otorgan propiedades curativas y preventivas en el ámbito de la medicina natural.
Culinariamente los zapallos se utilizan con frecuencia en la preparacion de diversos alimentos y guarniciones. Una de las más trascendentes por ser nutritiva y de fácil preparación es el zapallo en almíbar, que se consigue cortando el zapallo en cubitos y calentandolo a fuego lento en presencia de un par de cascotazos de calcio o potasio, estos ultimos se pueden reemplazar por un saco de óxido de potasio (cal viva).

Referencias:

- Alonso J.:*Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorim C.; Marques A. and Cordeiro R.: Screening of the antimalarial activity of plants of the Cucurbitaceae family. *Mem. Instit. Oswaldo Cruz.* Pp. 177-180. (1991).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico.* INFYB. Setiembre. (1981).
- Azevedo Meleiro C.; Rodríguez Amaya D. Qualitative and quantitative differences in carotenoid composition among *Cucurbita moschata*, *Cucurbita maxima*, and *Cucurbita pepo. J Agric Food Chem.* 55 (10): 4.027-33 (2007).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Comission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).
- Bombardelli E. and Morazzoni P.: *Cucurbita pepo* L. *Fitoterapia*. 68, 4 (1997).
- Burrel i Floría G.: *Gran Enciclopedia de la Botánica*. Edit. Plaza y Janés. España. (1990).
- Cabezón Martín C.: Diccionario de las Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí. Edit Noesis. España. (1997).
- Cañigueral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional. SRL. España. (1998).
- Carbin B.; Larsson B. and Lindahl.: Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytoesterols. *Br. J. Urol*. 66 (6): 639-41 (1990).
- De Queiroz Neto A.; Mataqueiro M.; Santana A. and Alessi A.: Toxicologic evaluation of acute and subacute oral administration of *Cucurbita maxima* seed extracts to rats and swine. *J. Ethnopharmacol*. 43 (1): 45-51 (1994).
- Díaz Obregón D.; Lloja Lozano L, Carbajal Zúñiga V. Preclinical studies of *Cucurbita maxima* (pumpkin seeds) a traditional intestinal antiparasitic in rural urban areas. *Rev Gastroenterol Peru.* 24 (4): 323-7 (2004).
- Duncan K., Duncan M., Alley M., Sausville E.: Cucurbitacin E-induced disruption of the actin and vimentin cytoskeleton in prostate carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 52(10):1553-60 (1996).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D.; Diedrich Cremer H.*: La Gran Guía de la Composición de los Almentos.* Univ. J. Liebig, Giessen (Alemania). Edit. Integral. (1994).

- Fahim A.; Abd el Fattah A.; Agha A. and Gad M.: Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rat. *Pharmacol. Res*. 31 (1): 73-9 (1995).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. CYTED, Colombia. Cáceres A. Ed. (2000).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. TRAMIL. Enda-Caribe. Santo Domingo. (1996).
- Guarrera P.: Taditional antihelmintic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy. *J. Ethnopharmacol*. 68 (1-3): 183-92 (1999).
- Hojima Y.; Pierce J. and Pisano J.: Pumpkin seed inhibitor of human factor XIIa (activated Hageman factor) and bovine trypsin. *Biochemistry.* 21 (16): 3741-6. (1982).
- Jayaprakasam B., Seeram N., Nair M.: Anticancer and antiinflammatory activities of cucurbitacins from *Cucurbita andreana. Cancer Lett* 189 (1): 11-6 (2003).
- Konoshima T.; Takasaki M.; Tatsumoto T. *et al*.: Inhibitory effects of cucurbitane triterpenoids on Epstein-Barr virus activation and two-stage carcinogenesis of skin tumors. *Biol. Pharmac. Bull.* 17 (5): 68-71 (1994).
- Molina Salvatierra R.: *Productos Naturales Vermífugos.* Coincoca, Sobometra, Umtaa. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. (1995).
- Nara K, Yamaguchi A, Maeda N, Koga H. Antioxidative activity of water soluble polysaccharide in pumpkin fruits *(Cucurbita maxima* Duchesne). *Biosci Biotechnol Biochem*. 73 (6): 1416-8 (2009).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* Colegio de Farmacéuticos de Valencia. 1a. Ed. (1995).
- Peters R.; baier Krepsky P.; Siqueira Jr. J.; da Silva Rocha J. et al.: Nitric oxide and COX may participate in the analgesic and anti-inflammatory effect of the cucurbitacins fraction from *Wilbrandia ebracteata. Life Sci*. 73 (17): 2185-97 (2003).
- Reindl J.; Anliker M.; Karamloo F.; Vieths S. and Wuthrich B.: Allergy caused by ingestion of zucchini *(Cucurbita pepo):* characterization of allergens and cross-reactivity to pollen and other foods. *J. Allergy Clin. Immunol*. 106 (2): 379-85 (2000).
- Roman Ramos R.; Flores Saenz J. and Alarcon Aguilar F.: Antihyperglycemic effect of some edible plants. *J. Ethnopharmacol*. 48: 25 - 32. (1995).
- Salgado J. and Takashima M.: Chemical and biological characterization of meal and protein isolates from pumpkin seed *(Cucurbita moschata). Arch. Latinoam. Nutr*. 42 (4): 443-50 (1992).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales.* 4° Edic. Edit. Omega. S. A. Barcelona. (1980).
- Schilcher H.: *Phytotherapie in der Urologie*. Hippokrates Verlag Stuttgart. (1992).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: Rational Phytotherapy. Edit. Springer Verlag. Stuttgart. (2001).
- Suphakarn V.; Yarnnon C. and Ngunboonsri P.: The effect of pumpkin seeds on oxalcrystalluria and urinary compositions of children in hyperendemic area. *Am. J. Clin. Nutr*. 45 (1): 115-121 (1987).
- Tsai Y, Tong Y, Cheng J, Lee C, Yang F, Lee H. Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats. *Urol Int*. 77(3): 269-74 (2006).
- Valdes Castrillón B.: *La Flora Iberoamericana.* Biblioteca Iberoamericana Anaya. España. (1988).
- Villaseñor I.; Lemon P.; Palileo A. and Bremner J.: Antigenotoxic spinasterol from *Cucurbita maxima* flowers. *Mutation Res*. 360 (2): 89-93 (1996).
- Weiss R.: *Herbal Medicine*. Beaconsfield Publishers. England. (1988).
- Wynn R. and Laskowski M. (Jr).: Inhibition of human beta-factor XIIa by squash family serine proteinase inhibitors. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 166 (3): 1406-10 (1990).
- Younis Y.; Ghirmay S. and Al-Shihry S.: African *Cucurbita pepo* L.: properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. *Phytochemistry*. 54 (1): 71-5 (2000).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: ZANAHORIA

Nombre Científico: *Daucus carota* L.

Sinonimia: *Daucus carota* var. *sativa* L.

Familia: Umbilíferas (Apiáceas).

Nombres Populares:



Español: *zanahoria*
Portugués: *cenoura, cenoira.*
Inglés: *carrot, Queen Anne's lace*
Otros: *carota (Italiano), carotte (Francés), Karotte, Mohrrube (Alemán).*

INTRODUCCIÓN

La zanahoria es la hortaliza más importante y de mayor consumo de la familia Umbilíferas. La variedad *sativa* es la forma domesticada de la zanahoria silvestre *(Daucus carota* var. *carota)*, la cual se cultiva por poseer una raíz mucho más grande, sabrosa y de textura menos fibrosa que la zanahoria silvestre (la cual no suele ser comestible).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bienal caracterizada por presentar una raíz de desarrollo profundo y ramificado; tallo sólido, estriado, velloso y florífero de 30 - 100 cm de alto; hojas compuestas, pinnadas; inflorescencias blancas, umbeliformes, con una flor central color granate oscura. La floración ocurre en el verano. El fruto es un aquenio recubierto de espolones de color marrón. La raíz comestible suele ser de color naranja, blancogrisácea o en una combinación de rojo y blanco (según las variedades), con una textura crujiente cuando está fresca. Durante el primer año la planta desarrolla la parte comestible (su raíz principal), y en el segundo año (inducida por las bajas temperaturas) tiene lugar la formación de las semillas.

HÁBITAT

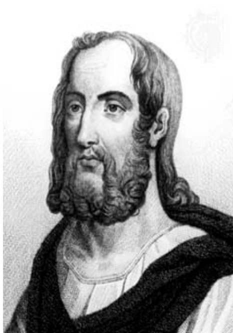
El género comprende cerca de 60 especies distribuidass en todo el planeta. La *zanahoria* es una planta rústica originaria de Europa, Asia occidental y África septentrional. Crece sobre terrenos semisecos, arenosos y aledaños al mar, preferentemente en climas templados. La temperatura mínima de crecimiento está en torno a los 9°C y un óptimo en torno a 16-18°C. Soporta heladas ligeras; en reposo las raíces no se ven afectadas hasta -5°C lo que permite su conservación en el terreno. Las temperaturas elevadas (más de 28°C) provocan una aceleración en los procesos de envejecimiento de la raíz, pérdida de coloración, etc.

PARTE UTILIZADA

Raíz y semillas (mal llamadas frutos). En la parte superior de la raíz primaria se acumulan sustancias nutritivas de reserva, dando lugar luego a una raíz carnosa, color anaranjado, cuya forma y tamaño varían de acuerdo a la variedad y las formas de cultivo.

HISTORIA

La denominación *Daucus* fue conferida por los griegos y hace referencia a una planta silvestre que aún hoy se puede encontrar en los setos europeos. En tanto *carota,* denominación latina de esta planta, derivaría también del griego *karoton = color del azafrán,* en alusión al tono de la raíz. En realidad, el color de la raíz antiguamente era grisáceo, pero durante la época del imperio napoleónico se efectuaron en Francia varios injertos y cruzas, derivando finalmente en el actual color naranja.

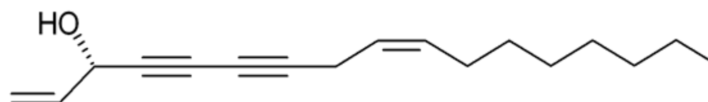


Debido a sus aportes nutritivos Plinio (ver figura) la llamaba *pastina gallica* o *comida de los galos*. Fue una de las verduras tradicionales empleadas en la época de la *cuaresma*. Si bien se tienen referencias de su cultivo desde hace más de 3.000 años (probablemente en la región que hoy ocupa Afganistán), su introducción en Europa dataría entre los siglos VIII y X y su explotación agrícola fue iniciada en Alemania recién en el siglo XVI. Durante los primeros años de su cultivo, las raíces de la zanahoria eran de color violáceo. El cambio de éstas a su actual color naranja se debe a las selecciones ocurridas a mediados de 1700 en Holanda, que aportó una gran cantidad de caroteno, el pigmento causante del color y que han sido base del material vegetal actual.

El caroteno se identificó en 1831. En el año 2005. China es el mayor productor de zanahorias según la FAO, alcanzando al menos un tercio de la producción global, estando seguida por Rusia y los Estados Unidos.

COMPOSICIÓN OUÍMICA

Raiz: *glúcidos (glucosa, sacarosa), mucílago, pectina, carotenos (alfa, beta, gamma y zeta-carotenos), vitaminas B1, B2, C, alcaloide (daucina), sales de potasio*, *falcarinol (carotatoxina),* aceite (rico en carotenos), *antocianidinas, ácido clorogénico* y el sesquiterpeno *daucucarotol* (Alonso J, 2007; Fu H. *et al*., 2009).



falcarinol

Semillas: *aceite esencial* (0,66-1,65%) compuesto por: *α-pineno* (>13,3%), *β-pineno, limoneno, p.cimeno, geraniol, alfa y beta-cariofileno, β-bisaboleno, β-elemeno, β-farneseno, β-selineno, metil eugenol, dipenteno, carotol* (>18,29%), *daucol, ácido isobutírico, vanillina, terpinen-4-ol, asarona; furanocumarinas* (Alonso J., 2007).

COMPOSICIÓN ALIMENTARIA

Aporte Nutricional por cada 100 g de zanahoria cruda (Elmadfa I. *et al*., 1994; Singh G. *et al*., 2001): calorías (27-33), proteínas (1 g); grasas totales (0,2 g); carbohidratos (5,2-7,3 g); fibras (2,9-3,4 g); agua (88,2 g); sodio (60 mg); potasio (290 mg); calcio (37 mg); fósforo (36 mg); magnesio (17 mg); hierro (2,1 mg); flúor (0,04 mg); caroteno (8.000-12.000 U.I.); vitamina E (0,6 mg); tiamina (0,06 mg); riboflavina (0,05 mg); niacina (0,6 mg); piridoxina (0,10 mg); vitamina C (8 mg), vitamina K (80 μg), (purinas (25 mg); ácido fólico (18 μg); nitratos (50 mg); níquel (25 μg); yodo (15 μg); zinc (640 μg); cobre (130 μg); manganeso (210 μg); cromo (5 μg); selenio (trazas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La *zanahoria* constituye un excelente recurso alimenticio para todas las edades. Su tenor en carotenos resulta importante como elemento coadyuvante en la prevención de distintos tipos de tumores. Varios estudios han destacado la actividad anticonceptiva o antifertilidad de sus semillas. Muchos de los ensayos fueron realizados con la variedad silvestre de zanahoria, lo cual se aclara en cada cita. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aspectos Nutricionales

En la zanahoria el agua es el componente más abundante, seguido por los hidratos de carbono, siendo estos últimos nutrientes los que aportan energía. El contenido en hidratos de carbono es superior al de otras hortalizas. Al tratarse de una raíz, absorbe los nutrientes y los asimila en forma de azúcares.
El contenido de dichos azúcares disminuye tras la cocción y aumenta con la maduración. Su riqueza en vitaminas proporciona un excelente aporte nutricional, sobre todo en pacientes convalescientes y enfermos. El *beta caroteno* se trasforma en *vitamina A* en el organismo, lo cual tiene lugar en mucosa intestinal, hígado y otros órganos. La *vitamina A* cumple una función antioxidante y coadyuvante en lo concerniente a sequedad de piel y agudeza visual (Arteche García A. *et al*., 1998; Smith W. *et al.,* 1999). También cumple importantes roles en la prevención de enfermedades cardíacas, trastornos esqueléticos en los niños, estimulación de la síntesis de linfocitos, etc. Por su parte las pectinas ayudan al buen funcionamiento intestinal y presentan actividad antidiarreica. (Alonso J., 2007).



En un estudio doble ciego controlado con placebo se pudo constatar que la administración de 100 g de zanahoria rallada diarias, durante 2 meses incrementa el nivel de vitamina A y hierro sérico en mujeres en período de lactancia (Ncube T. *et al*., 2001).
El *Centro de Avance Vegetal* en la Universidad de Texas A & M ha desarrollado una variedad de piel púrpura y carne naranja, conocida como *BetaSweet* (también conocida como la *Zanahoria Marrón*), la cual presanta carotenos en alta concentración para la prevención del cáncer (Wikipedia, 2009).

Actividad Antifertilidad

La administración de extractos de *zanahoria silvestre* a ratas produjo una significativa actividad antifertilidad cercana al 60% (Prakash A., 1984).

En cambio cuando se administró a ratas embarazadas durante los días 1 a 10 de gestación, en raciones orales de 4,5 g/kg, la actividad antifertilidad fue considerada insignificante (Lal R. *et al*., 1986). Asimismo, extractos de las semillas de *zanahoria* demostraron en animales un débil efecto estrogénico y actividad antiimplante (Kant A. *et al*., 1986).



De acuerdo a estos resultados y los observados con otros compuestos vegetales, se ha elaborado una fórmula en la India con fines anticonceptivos en base al aceite de semillas de *Daucus carota*, bayas de *Embelia ribes*, frutos de *Piper longum*, aceite de semillas de *Abrus precatorius* (no contiene el tóxico *abrina)* y *bórax*.
El ensayo de esta fórmula en ratas durante 20 días demostró un 90% de efectividad anticonceptiva con la dosis más baja y del 100 % en dosis más altas. Los animales tratados no sufrieron cambios de peso ni señales de toxicidad.
Se ha observado con este tratamiento una reducción de la enzima *fosfatasa alcalina* en tejido uterino, la cual es necesaria para el correcto implante del huevo fecundado (Dass P. *et al*., 1987). El extracto en éter petróleo y la fracción de ácidos grasos de las semillas de *zanahoria silvestre* han exhibido una actividad antiestrogénica en ovarios de ratones, con un significativo descenso de peso de los mismos. El mecanismo se centraría en una inhibición de las enzimas *Δ-5,3-β-HO-esteroide-deshidrogenasa* y *glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa,* las cuales están involucradas en la esteroidogénesis ovárica (Majumder P. *et al*., 1997).
Por otra parte, una dieta rica en zanahorias administrada a conejas demostró disminuir la secreción ovárica de *progesterona*, en tanto el metabolito de la *vitamina A*, el *ácido retinoico*, demostró estimular la secreción en un modelo *in vitro* de perfusión ovárica. Estos resultados sobre la secreción de esteroides explicaría la relación entre el alto consumo de *zanahorias* (hipercarotinemia) y dismenorreas (Keenan D. *et al*., 1997).

Actividad Sedante

Teniendo en cuenta que uno de los usos populares de esta especie está relacionado con efectos sedativos e hipnóticos, fueron a tal fin realizados diferentes ensayos en animales. El primero fue efectuado en la India con el aceite esencial de *D. carota* var. *sativa* el cual demostró efectos depresores del S.N.C en ratas y propiedades anticonvulsivantes en ranas (Bhargava A. *et al*., 1967).



Posteriormente en Guatemala, se desarrolló una prueba en la cual se administró la infusión de la planta entera a ratones albinos de 20 g. de peso. Al finalizar la misma se pudo comprobar que la infusión de *Daucus carota,* en dosis entre 750 y 1.000 mg/kg, posee actividad depresora sobre el S.N.C., disminuyendo la curiosidad y la reacción de exploración del animal (test de la placa agujereada), así como pérdida de equilibrio por incoordinación de movimientos (Rota-Rod test = ver figura) y pérdida de motricidad del animal (test de la chimenea).
Asimismo, se pudo constatar un efecto hipnótico observado por un alargamiento del tiempo de duración del sueño barbitúruico en más del 50%, respecto a un grupo control que recibió sólo pentobarbital (Reyes M. & Saravia A., 1995).

Oncología Experimental

De acuerdo con varios estudios poblacionales realizados en diferentes países, se concluyó que el consumo de carotenos podría cumplir un papel preventivo en el desarrollo de cánceres de pulmón, mama, hígado, vejiga, linfoides y próstata (Longnecker M. *et al*., 1997; Rachtan J. & Sokolowski A., 1997; Tavani A. *et al*., 1997; He Y. *et al*., 1997; Speizer F. *et al*., 1999; Campbell G., 2001). En el caso específico de cáncer de próstata la mayor actividad preventiva está centrada en el *licopeno* del *tomate* más que en los carotenoides de la *zanahoria* (Norrish A. *et al*., 2000).
El extracto etanólico del rizoma de *zanahoria* (25 μg/disco) demostró actividad inhibitoria sobre el crecimiento de tumores o agallas producido por *Agrobacterium tumefaciens* en el test del disco de papa. La actividad inhibitoria fue del 33.33% comparado al 100% demostrado por *vincristina* (Haque N. *et al*., 2000).

Actividad Cardiovascular

Entre los primeros estudios efectuados con esta especie se pudo determinar una acción hipotensora arterial en perros, a partir de la administración de la fracción soluble en agua del extracto alcohólico de las semillas de especies comestibles (Gambir S. *et al*., 1966). Extractos hidroalcohólicos de las semillas han exhibido en corazón de gatos actividad cardiotónica y vasodilatadora coronaria (Newall C. *et al*., 1996). Por otra parte, se han identificado dos cumarinas de las partes aéreas de la planta, las cuales una vez purificadas fueron administradas en forma intravenosa en ratas anestesiadas normotensas, demostrando un descenso de la presión arterial. Estudios *in vitro* sobre músculo atrial de cobayo determinaron un efecto bloqueador de la entrada del calcio como mecanismo de acción (Gilani A. *et al*., 2000).

Otras Actividades

La actividad antioxidante demostrada por diferentes compuestos de la zanahoria, se conserva aún mediante distintas técnicas de cocción (Jiménez Monreal A. *et* al., 2009). De los compuestos antioxidantes, los más destacados han sido el *ácido clorogénico* y las *antocianinidinas,* en tanto los *carotenos* contribuyen a sinergizar los efectos (Sun T. *et al*., 2009). El *aceite de zanahoria* ha exhibido, *in vitro,* actividad relajante del músculo liso de útero e íleon de conejos; músculo uterino de ratas y músculo esquelético de ranas, bajo inducción de *acetilcolina* (Gambhir S. *et al*., 1979).
Un componente del aceite esencial, el *terpinen-4-ol* (más frecuente en las variedades silvestres de *zanahoria)* sería responsable del efecto diurético atribuido a esta hortaliza, actuando a través del mecanismo de irritación de las mucosas de manera similar al *enebro (Juníperus communis)* (Newall C. *et al*., 1996). A su vez, el aceite esencial ha demostrado experimentalmente un moderado efecto vermífugo, en especial sobre oxiuros (Gruenwald J., 1998).



Los *carotenos* que contiene esta planta son de gran utilidad para pigmentar la piel ante exposición solar, por lo que es ampliamente utilizada en cremas, cápsulas o lociones bronceadoras. El aceite esencial de *zanahoria* asociado con el aceite esencial de *lavanda* son empleados en aromaterapia para el tratamiento de quemaduras (Carbonell F., 1998).
La administración previa de extractos de *zanahoria* a ratas disminuye los efectos hepatotóxicos producidos por *tetracloruro de carbono*, constatándose una disminución en los niveles enzimáticos elevados del hepatograma. Esto indicaría que la *zanahoria* cumple un papel detoxificante y hepatoprotector que se corresponde con el empleo tradicional acuñado en China (Handa S., 1986; Bishayee A. *et al.,* 1995).

La administración a ratas infectadas con el parásito *Schistosoma mansoni*, de un extracto purificado con flavonoides extraidos de las semillas y hojas de *Daucus carota* var. *boissieri* evidenció una reducción importante en la parasitemia, relacionado a un conjunto de respuestas inmunológicas mediadas por incremento en los niveles de IgG (entre las 2-6 semanas post-infección) sumado a un estímulo en la blastogénesis de linfocitos CD4 y de células de nódulos linfáticos mesentéricos (Shalaby N. *et al*., 1999).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El consumo de *zanahorias* es muy bien tolerado por el organismo. Se han detectado algunos casos de alergia y dermatitis de contacto, habiéndose identificado a través de estudios doble ciego controlados con placebo, que los mismos están relacionados únicamente a alérgenos en el polen, siendo el principal el Dau c-1 (Mitchell J. & Rook A., 1979; Murdoch S. & Dempster J., 2000; Ballmer Weber B. *et al*., 2001). En individuos sensibles al alérgeno Dau c-1 se han observado reacciones alérgicas cruzadas con el alérgeno Bet v-1 presente en el polen de *Betula alba* o abedul (Moneo I. *et al*., 1999).
La aplicación de aceite de *zanahoria* en piel o el consumo de altas cantidades de *zanahoria* sumado a largas exposiciones al sol, pueden provocar algunos fenómenos de fotosensibilización debido a la presencia de *furanocumarinas* (Ceska O. *et al*., 1986). Se ha detectado un caso de hipertensión intracraneal idiopática vinculado con el consumo durante períodos muy prlongados de zanahoria cruda para reducir el peso (Donahue S., 2000).
El aceite de *zanahoria* ha sido reportado como no tóxico (Tisserand R. & Balacs T., 1995). Tampoco ha reportado problemas de irritación cutánea. No obstante, se tendrá en cuenta que altas dosis del mismo pueden provocar irrritación en el tracto urinario debido a la presencia del compuesto *terpinen-4-ol*. La DL_{50} del aceite en estudios de toxicidad aguda en administración oral a ratones y asplicación dérmica a cobayos fue mayor a 5 g/k (Newall C. *et al*., 1996). Tras la administración de infusiones de *zanahoria* en altas dosis (5 g/kg) a lo largo de 8 días, en ratones hembras de 20 g de peso, no fueron observadas señales de toxicidad aguda (Reyes M. *et al*., 1995).

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda el uso oral del aceite o extractos de las semillas en presencia de infecciones renales ni durante el embarazo (Newall C. *et al*., 1996; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Excesivas dosis de extractos de las semillas pueden interferir con tratamientos hormonales (Newall C. *et al*., 1996). Los carotenoides de la zanahoria pueden sinergizar los efectos bronceantes de otros carotenoides, como la *bixina* y *norbixina* presentes en el *achiote* = *Bixa orellana.*

STATUS LEGAL

La *zanahoria* al ser un alimento se encuentra incorporado a todos los Códigos Alimentarios del mundo. Para uso medicinal se encuentra registrada por la Farmacopea de Gran Bretaña (BHP, 1990). El aceite de las semillas se considera en USA inocuo para la salud humana, formando parte del listado GRAS. El aceite de la raíz se encuentra aprobado como colorante de alimentos (Leung A. & Foster S., 1996).

Las partes aéreas y la raíz de la *zanahoria* hasn sido autorizadas para uso medicinal por la autoridades sanitarias de Bolivia y Colombia, respectivamente (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular de las semillas de *zanahoria silvestre* empleadas en forma de infusión, se recomienda por sus propiedades diuréticas y antiflatulentas. Las partes aéreas floridas en forma de infusión (30 g/l) tendrían actividad diurética, reductora de la secreción láctea y litotricida (disolvente de cálculos urinarios y vesiculares). La pulpa, aplicada por vía externa, se utiliza contra el prurito y como cicatrizante de heridas, úlceras y quemaduras.
Diferentes partes de la *zanahoria* son empleadas en la medicina tradicional hindú como ser trastornos renales, asma, hidropesía, lepra, como afrodisíaco, sedante y resolutivo de procesos inflamatorios y úlceras locales. Las semillas son empleadas como antiestrogénicas para control de natalidad. En China se emplean a menudo como protector hepático.
En Marruecos emplean la decocción del fruto por vía oral para tratar helmintiasis. En Centroamérica se emplea el jugo de zanahoria en forma de gargarismos contra la amigdalitis. Además se le reconocen propiedades vermífugas, especialmente contra oxiuros y áscaris. En Europa se emplea la decocción de la raíz para tratar diarreas (ver Formas Galénicas).

USOS ALIMENTARIOS

Las zanahorias se pueden consumir de muy diversas formas. Se suelen trocear y se consumen crudas, cocidas, fritas o al vapor y se cocinan en sopas y guisos, así como en comidas preparadas para bebés y animales domésticos.

FORMAS GALÉNICAS

- ***Polvo:*** A partir de semillas, a razón de 1-4 g, 3-4 veces/día.
- ***Infusión:*** De las semillas, a razón de 1 cucharadita por taza. Se toman 3 tazas al día.
- ***Jugo:*** Entre 200 y 500 cc diarios.
- ***Cápsulas Bronceantes:*** En base a carotenos de la raíz: 25.000 a 30.000 UI.
- ***Decocción:*** Para el tratamiento de diarreas. Se colocan 500 g de *zanahorias* en un litro de agua. Se hace hervir durante 20-30 minutos. Se tritura y añade agua hasta completar un litro sumado a una cucharadita de sal. Tomar como elemento hidratante varias veces al día.



OTROS USOS

El aceite de las semillas de la *zanahoria* es empleado como fragancia en jabones, detergentes, cremas, lociones y perfumes. El máximo nivel admitido como ingrediente de perfumería (se emplean generalmente el *daucol* y el *carotol)* es del 0,4 % (Leung A. & Foster S., 1996). Los pedúnculos secos son juntados en Marruecos formando un nido de pájaros, los cuales son posteriormente vendidos en los zocos como palillos o mondadientes para higiene bucal (Cabezón Martín C., 1997).

CURIOSIDADES

La ciudad de Holtville (California) se promociona como la "Capital mundial de la zanahoria" y celebra un festival anual dedicado exclusivamente a ella.

Referencias:

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales.* Editorial Científico-Técnica de La Habana, Cuba. (1993).
- Alonso J.: *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos.* Edic. Corpus. Rosario, Santa Fe. 1ª. Reimpr. (2007)
- Arteche García A.; Vanaclocha B. *et al.: Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Edit. Masson .3ª Ed.. (1998).
- Ballmer Weber B.; Wuthrich B.; Wangorsch A.; Fotish K.; Altmann F. and Vieths S.: Carrot allergy: double blinded, placebo controlled food challenge and identification of allergens. *J. Allergy Clin. Immunol*. 108 (2): 301-7 (2001).
- Bhargava A. *et al*.: Pharmacological investigation of the essential oil of *Daucus carota* L. var. *sativa. Indian J. Pharmac*. 29: 127-9 (1967).
- Bishayee A.; Sarkar A. and Chatterjee M.: Hepatoprotective activity of carrot *(Daucus carota* L.) against CCI_4 intoxication in mouse liver. *J. Ethnopharmacol*. 47: 69 - 74. (1995).
- Brinker F.: Herb Contraindications and Drug Interactions. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Usa. (1998).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medciinales Según la Medciina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Campbell G.: Does drinking carrot juice affect cancer of the prostate?. *Med. J. Aust*. 175 (1): 51/53-3 (2001)
- Carbonell F.: *Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Ed. España. (1998).
- Ceska O. *et a*l.: Furanocoumarins in the cultivated carrot. *Daucus carota. Phytochemistry*. 25: 81-3 (1986).
- Dass P. *et al.: Fitoterapia*. 58 (4): 257-61 (1987).
- Donahue S.: Recurrence of idiopathic intracraneal hypertension after weight loss: the carrot craver. *Am. J. Ophthalmol*. 130 (6): 850-1 (2000).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. y Diedrich Cramer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos.* 3ª Ed. Edit. Integral (1994).
- Fu HW, Zhang L, Yi T, Tian JK. A new sesquiterpene from the fruits of *Daucus carota* L. *Molecules.* 14(8): 2862-7 (2009).
- Gambhir S.; Sanyal K.; Sen S. and Das P.: Studies on *Daucus carota* L. I. Pharmacological studies with the water-soluble fraction of the alcoholic extract of the seeds: a preliminary report. *Indian J. Med. Res*. 54 (2): 178-87 (1966).
- Gambhir S.; Sen S.; Sanyal A. and Das P.: Antispasmodic activity of the tertiary base of *Daucus carota* L. seeds. *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 23 (3): 225-8 (1979).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. CYTED, Colombia. (2000).
- Gilani A.; Shaheen E.; Saeed S.; Bibi S.; Irfanullah; Sadiq M. and Faizi S.: Hypotensive action of coumarin glycosides from *Daucus carota*. *Phytomedicine*. 7 (5): 423-6 (2000).
- Gonny M. and Casanova J.: The essential oil of wild carrot aerial parts from Corsica. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster B-070. Barcelona, Spain. 8-12 September. (2002).
- Handa S.: Natural products and plants as liver protecting drugs*. Fitoterapia*. 57: 307-51 (1986).
- Haque N.; Chowdhury S.; Nutan M.; Rahman G.; Rahman K. and Rashid M.: Evaluation of antitumor activity of some medicinal plants of bangladesh by potato disk bioassay. *Fitoterapia*. 71 (5): 547-552 (2000).
- He Y.; Root M.; Parker R.; Campbell T.: Effects of carotenoid-rich food extracts on the development of preneoplastic lesions in rat liver and on in vivo and in vitro antioxidant status. *Nutr. Cancer*. 27 (3): 238-44 (1997).

- Jiménez Monreal AM, García Diz L, Martínez Tomé M, Mariscal M, Murcia MA. Influence of cooking methods on antioxidant activity of vegetables. *J Food Sci.* 74(3): H97- H103 (2009).
- Kant A. *et al*.: The estrogenic efficacy of carrot *(Daucus carota)* seeds. *J. Adv. Zool*. 7: 36-41 (1986).
- Keenan D.; Dharmarajan A. and Zacur H.: Dietary carrot results in diminished ovarian progesterone secretion, whereas a metabolite, retinoic acid, stimulates progesterone secretion in the in vitro perfused rabbit ovary. *Fertil. Steril.* 68 (2): 358-63 (1997).
- Kjeldsen F.; Christiensen L. and Edelenbos M.: Changes in volatile compounds of carrots during refrigerated and frozen storage. *J. Agric. Food Chem*. 51 (18): 5400-7 (2003).
- Kumarasamy Y.; Cox P.; Jaspars M.; Nahar L. and Sarker S.: Screening seeds of Scotish plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol*. 83 (1-2): 73-7 (2002).
- Lal R. *et al*.: Antifertility effect of *Daucus carota* seeds in female albino rats. *Fitoterapia.* 57: 243-6 (1986).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredientes*. 2ª Ed. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Longnecker M.; Newcomb P.; Mittendorf R.; Greenberg E. and Willett W.: Intake of carrots, spinach, and supplements containing vitamin A in relation to risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 6 (11): 887-92 (1997).
- Majunder P.; Dasgupta S.; Mukhopadhaya U.; Mazumdar U. and Gupta M.: Anti-steroidogenic activity of the petroleum ether and fraction 5 (fatty acids) of carrot *(Daucus carota)* seeds in mouse ovary. *J. Ethnopharmacol*. 57: 209-212 (1997).
- Mitchell J. and Rook A.: Botanical dermatology. Plants and plant products injurious to the skin. Vancouver: Greengrass. (1979).
- Moneo I.; Gómez M.; Sánchez Monge R.; Alday E.; De las Heras M.; Esteban I.; Bootello A. and Salcedo G.: Lack of crossreaction with Bet v-1 in patients seensitized to Dau c-1, a carrot allergen. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 83 (1): 71-5 (1999).
- Momim R.; De Witt D.; Nair M.: Inhibition of cyclooxigenase (COX) enzymes by compounds from *Daucus carota* L. seeds. *Phytother. Res*. 17 (8): 976-9 (2003).
- Murduch S. and Dempster J.: Allergic contact dermatitis from carrot. *Contact Dermatitis*. 42 (4): 236 (2000).
- Ncube T.; Greiner T.; Malaba L. and Gebre-Medhin M.: Supplementing lactating women with pureed papaya and grated carrots improved vitamin A status in a placebo-controlled trial. *J. Nutr*. 131 (5): 1497-502 (2001).
- Nehir E. and Karakaya S.: Radical scavenging and iron-chelating activities of some greens used as traditional dishes in Mediterranean diet. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 55 (1): 67-74 (2004).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London (1996).
- Prakash A.: Biological evaluation of some medicinal plant extracts for contraceptove efficacy. *Contracept. Deliv. Syst*. 5: 9 (1984).
- Rachtan J. and Sokolowski A.: Risk factors for lung cancer among women in Poland. *Lung Cancer*. 18 (2): 137-45 (1997).
- Ravindra P. and Narayan M.: Antioxidant activity of the anthocyanin from carrot *(Daucus carota)* callus culture. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 54 (5): 349-55 (2003).
- Reyes M. y Saravia A.: Contribución al Estudio Farmacológico de las Hojas de *Daucus carota* L. (zanahoria), *Anethum graveolens* L. (eneldo) y *Achillea millefolium* L. (milenrama), de Uso Popular en Guatemala como sedantes e hipnóticos. Depto. Farmacología. Escuela de Química. Univ. de San Carlos. Guatemala. Reporte personal (1995).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales.* 4° Edic. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).
- Shalaby N.; Maghraby A.; El Hagrassy A.: Effect of Daucus carota var. boissieri extracts on immune response of *Schistosoma mansoni* infected mice. *Folia Microbiol. (Praha).* 44 (4): 441-8 (1999).
- Singh G.; Kawatra A. and Sehgal S.: Nutritional composition of selected green leafy vegetables, herbs and carrots. *Plant. Foods. Hum. Nutr*. 56 (4): 359-64 (2001).
- Smith W.; Mitchell P. and Lazarus R.: Carrots, carotene and seeing in the dark. *Aust. N. Z. J. Ophthalmol*. 27 (3-4): 200-3 (1999).
- Speizer F.; Colditz G.; Hunter D.; Rosner B. and Hennekens C.: Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control.* 10 (5): 475-82 (1999).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega. Barcelona. (1981).
- Sun T, Simon PW, Tanumihardjo SA. Antioxidant Phytochemicals and Antioxidant Capacity of Biofortified Carrots *(Daucus carota* L.) of Various Colors. *J Agric Food Chem.* Apr 9. [Epub ahead of print].(2009).
- Tavani A.; Pregnolato A.; Negri E.; Franceschi S.; Serraino D.; Carbone A. and La Vecchia C.: Diet and risk of lymphoid neoplasma and soft tissue sarcoma. *Nutr. Cancer*. 27 (3): 256-60 (1997).
- Tisserand R. and Balacs T.: *Essential oil safety*. Edinburgh, Churchill Livingstone. (1995).

MONOGRAFÍAS SELECTAS: TOMATE

Nombre Científico: *Solanum lycopersicum* L.

Sinonimia: *Lycopersicum sculentum* Mill.

Familia: Solanáceas.

Nombres Populares:



Español: *tomate, tomatera, jitomate (México).*
Portugués: *tomate*
Inglés: *tomato*
Otros: *tomate (Francés), pommodoro (Italiano), liebesapfel (Alemán), pirca (Quechua).*

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, aunque cultivada como anual. Las variedades que florecen y fructifican rápido suelen alcanzar una longitud de 1,2 metros mientras que las tardías, suelen ser más grandes, llegando a alcanzar los 2,5 m. Presenta un tallo anguloso, pubescente, herbáceo al inicio y leñoso al madurar, de consistencia poco rígida como para soportar el peso de las hojas, ramas secundarias y frutos, por lo que requiere de otra planta o alguna estructura para sostenerse.

Las hojas son alternas, bipinatisectas y pecioladas, con una longitud de 10 a 25 cm. El borde de los segmentos foliares es dentado. Las flores son hermafroditas, actinomorfas y péndulas, de 1 a 2 cm de largo y color amarillo brillante. Las flores se disponen en cimas axilares paucifloras, cada una de las cuales lleva normalmente de 5 a 6 flores, pero a veces hasta 30. El fruto es una baya. En las especies silvestres de tomate el fruto es bilocular, mientras que en las variedades cultivadas es bilocular o 30-locular, siendo lo más frecuente, de 5 a 9 lóculos.

HÁBITAT

El tomate es de origen americano, siendo cultivado actualmente en gran parte de las zonas cálido-templadas del planeta. Para su buen desarrollo requiere de temperaturas medias, ya que las muy elevadas así como las muy bajas alteran su crecimiento. No debe confundirse al tomate con el *tomatillo* o *tomate verde* (*Physalis ixocarpa*) que también se consume en México. China con 20 millones de toneladas al año, y EE.UU con 10 millones de toneladas/año son los principales productores mundiales de tomate.

PARTE UTILIZADA

Desde el punto de vista medicinal y alimenticio se utilizan los frutos.

HISTORIA

El tomate sería originario del Perú o México. Fray Juan Navarro lo cita como especie mexicana en su manuscrito *"Historia Natural".* Para Andrew Smith, en su obra *"El tomate en América"*, esta planta sería originaria de las tierras altas de la costa occidental de Sudamérica. En Perú fue cultivada desde épocas preincaicas existiendo gran variedad de especies silvestres que crecen aún hoy día (Lima, Ica, valles de la costa norte como La Libertad y Lambayeque). Esto hace sostener para muchos un origen peruano por encima de otras regiones.

La palabra tomate deriva del idioma Nahuatl (México), a partir de la conjunción de los vocablos *xictli = ombligo y tomatl = fruto* (fruto con ombligo). Su introducción a Europa fue desde Tenochtitlan, capital del imperio azteca, después de la conquista de los españoles. Los mayas y otros pueblos de la región lo utilizaron para su consumo, y se cultivaba en México meridional, y probablemente en otras áreas hacia el siglo XVI. Dentro de las creencias mayas, quienes presenciaban la ingestión de semillas de tomate eran bendecidos con poderes adivinatorios. Los españoles distribuyeron el tomate a lo largo de sus colonias en el Caribe después de la conquista de Sudamérica. También lo llevaron a Filipinas y por allí entró al continente asiático (Peralta I. *et al*., 2007).

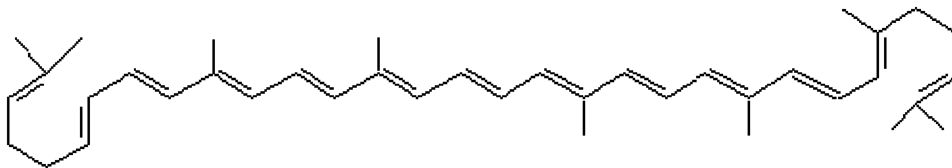


De acuerdo con algunas referencias, los primeros tomates que se cultivaron en Italia eran de color amarillo por lo que en 1554 el botánico italiano Pietro Mattioli los describió como "pomo d'oro" (manzana dorada), y de aquí derivó el nombre de "pomodoro".

Uno de los primeros cultivadores de tomate en el reino Unido fue John Gerard, un peluquero-cirujano. Su libro "*Hierbas de Gerard"*, fue publicado en 1597, siendo una de las referencias más antiguas del tomate en Inglaterra. Un dato anecdótico de ese libro de Gerard, afirmaba que el tomate era tóxico. Los puntos de vista de Gerard eran influyentes, y el tomate se consideró no apto para ser consumido (aunque no necesariamente tóxico) durante muchos años en Gran Bretaña y sus colonias norteamericanas. Sin embargo, en el siglo XVIII, se levantó la veda hacia el tomate en Gran Bretaña, y antes del fin de ese siglo la *Enciclopedia Británica* indicaba que el tomate era de uso diario y seguro para ser agregado en sopas, caldos y aderezos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

En los frutos verdes se encuentran varios glucoalcaloides como *tomatina, solasodina* y *tomatidina*. En las semillas se encuentra un *aceite fijo* que alcanza una concentración del 25%. La piel del tomate es rica en *ácido oxálico*. Entre los pigmentos del fruto destacan: *licopeno, caroteno, xantófilos*, etc. Otros activos presentes: el flavonoide *quercitrósido*.



Licopeno

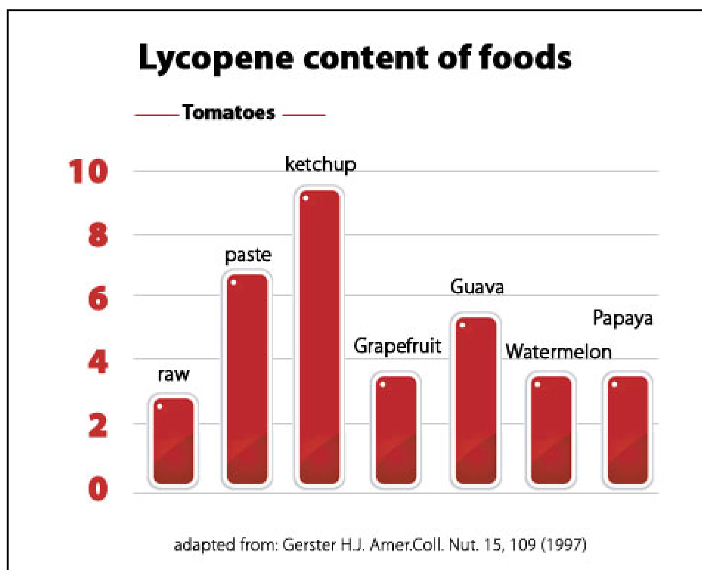
COMPOSICIÓN ALIMENTARIA

Cada 100 g del fruto aporta (Elmadfa I. et al., 1994):
17 Kcal; agua 93,8 g; carbohidratos metabolizables 2,9 g; fibra 1,8 g; grasas 0,2 g; proteínas 1 g; vitamina C 13 mg; sodio 6 mg; potasio 297 mg; calcio 13 mg; fósforo 27 mg; magnesio 20 mg; hierro 0,5 mg; flúor 0,002 mg; vitamina A (retinol) 133 μg; vitamina E (tocoferol) 0,8 mg; vitamina B1 (tiamina) 0,06 mg; vitamina B2 (Riboflavina) 0,04 mg; vitamina B3 (niacina) 0,6 mg; vitamina B6 (piridoxina) 0,10 mg; vitamina C (24 mg); vitamina K μg; 8 purinas 10 mg; nitratos 5 mg; ácido fólico 25 mg; níquel 23 μg; yodo 2 μg; zinc 240 μg; cobre 90 μg; manganeso 140 μg; cromo 5 μg; selenio (trazas)



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La mayoría de las actividades farmacológicas del tomate están vinculadas a los estudios efectuados con el carotenoide *licopeno*. Este pigmento está presente en ciertos alimentos, fundamentalmente en los tomates y sus productos derivados (salsas, tomate frito, tomate triturado, ketchup, jugos). También lo podemos hallar en la sandía, guava, melón y papaya (ver abajo figura).



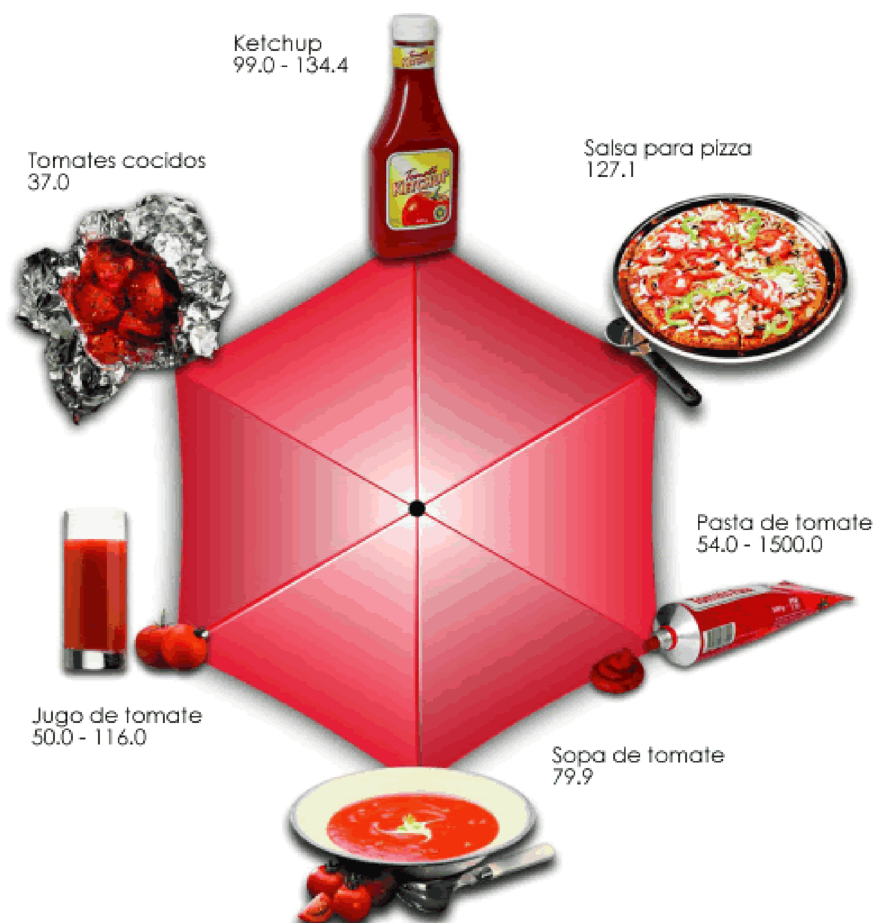
En la tabla de la izquierda se puede apreciar el contenido de licopeno de algunos alimentos. Las tres primeras columnas representan a diversas formas de tomate (crudo, pasta o kétchup). Otros alimentos como la sandía, guava, melón y papaya contienen menores cantidades.

El tomate maduro, contiene licopeno en aproximadamente un 83% y en menor medida se encuentra el β-caroteno (3-7%) y el γ-caroteno. Estos dos últimos presentan actividad provitamínica A. El contenido en licopeno aumenta con la maduración de los tomates y puede presentar grandes variaciones según la variedad, condiciones del cultivo, tipo de suelo y clima, condiciones de almacenamiento, etc. La cantidad de licopeno en los tomates de ensalada está alrededor de 3.000 μg/100g y en los de "tipo pera" es más de diez veces esa cifra.

De forma general, el contenido de licopeno es menor en los tomates cultivados en invernadero, en cualquier estación, que en los tomates producidos al aire libre durante el verano, así como también el contenido de licopeno es menor en frutos que se recolectan verdes y maduran en almacén en comparación con los frutos madurados en la tomatera.

Actividad antioxidante

El licopeno posee propiedades antioxidantes, y actúa protegiendo a las células humanas del estrés oxidativo, producto de la actividad deletérea de los radicales libres, responsables en parte de las enfermedades cardiovasculares, del cáncer y del envejecimiento. La actividad antioxidante del licopeno, sería mayor a la demostrada por la vitamina E o el β-caroteno. A través de ingeniería genética se ha conseguido incrementar considerablemente el contenido de licopeno del tomate. Estos tomates presentan más del doble de carotenoides, fitoeno, licopeno, caroteno y luteína que la variedad original sin transformar (Fraser P. et al., 2002).



Contenido de licopeno en variedades de productos elaborados con tomates (valores expresados en microgramos por Kg de peso)

El consumo de los productos del tomate y suplementos aumentan apreciablemente los niveles del licopeno en la sangre, con una disminución concomitante de los biomarcadores de la oxidación (Rao L. et al., 2003). Por consiguiente, los niveles más altos de licopeno en la sangre se pueden encontrar en países con el consumo tradicionalmente alto del producto (Italia: 1,29µmol/l) o en sociedades con largo consumo de productos tales como la salsa de tomate, la pizza y las salsas de espaguetis (Ford E. et al., 2002) (EE.UU: 1,7 µmol/l). En los países asiáticos donde se utilizan poco los tomates en los alimentos, las concentraciones del licopeno en sangre son relativamente bajas (0,3 µmol/l).(Goralczyk R, & Siler U, 2004).

Los efectos preventivos sobre la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) puede ser la razón fundamental en la reducción del riesgo de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (Rissanen T. et al., 2003). A su vez, los niveles del licopeno plasmáticos demostraron una correlación inversa con el riesgo para ateroscleros aórtica y con el aumento de grosor de la pared de la arteria carótida, ambos vinculados a eventos coronarios (Conn P. et al., 1991; Goralczyk, R. & Siler, U, 2004).



La absorción intestinal del licopeno es mucho mejor (hasta 2,5 veces mayor) si se consume en productos sometidos al calor, como las salsas. De esta forma la asimilación es mayor que si se consumiera como alimento natural o jugo, debido a que el licopeno se absorbe mejor a través de las grasas y aceites por su liposolubilidad y a que, con temperaturas altas, se rompen las paredes celulares del fruto, que son las que dificultan la absorción del licopeno (Gartner C. et al., 1999).

Cáncer de próstata

Varios estudios epidemiológicos indican una asociación inversa entre dietas ricas en licopeno y el riesgo de padecer cáncer de próstata (Rao AV, & Agarwal A, 1999). Una vez ingresado al organismo, el licopeno alcanza las concentraciones más elevadas en el tejido prostático. Un elevado consumo de licopeno se ha relacionado con la prevención de algunos tipos de cáncer, precisamente el de próstata, así como en otros carcinomas: pulmón y tracto digestivo (Franceschi S., 1994; Key T. et al., 1997, Michaud D. et al., 2000).



Diferentes estudios han demostrado que el consumo de tomates y/o de sus productos derivados (principalmente salsa de tomate) está asociado a una reducción del cáncer de próstata, logrando disminuir un 10.77% los niveles de PSA (Antígeno Prostático Específico) en 43 pacientes (entre 45-75 años) con hiperplasia benigna prostática sometidos a una dieta diaria con 50 gr de salsa de tomate una vez al día durante 10 semanas consecutivas (Edinger M. & Koff W., 2006).

Un estudio previo realizado por investigadores de Harvard sobre una población de 48.000 individuos y que demandó seis años de estudio, reveló que el consumo de licopeno reduce en un 45% las posibilidades de desarrollar cáncer prostático, al ser incluido en la dieta por lo menos en 10 raciones semanales de tomate o subproductos de éste (Norrish A. et al., 2000).

Entre los mecanismos de acción antitumoral del licopeno, se menciona su actividad antioxidante, inhibición de la progresión del ciclo celular en la mitosis de células tumorales, incremento de la apoptosis o muerte celular programada (para células tumorales), inhibición de la expresión de la interleukina-6, inhibición de la activación de andrógenos, etc (Gann P. et al., 1999; Wertz K. et al., 2004).

Fitocosmética

El licopeno debido a sus propiedades antioxidantes, es muy usado en la elaboración de productos para el abordaje de arrugas prematuras, pieles envejecidas, etc (Ribaya Mercado J. et al., 1995; Offord E et al., 2002; Alauf S. et al., 2002).

Otras Actividades

El consumo de tomate demostró experimentalmente una disminución en la susceptibilidad a la oxidación de microsomas hepáticos y del HDL-colesterol, bajo inducción con $Fe2+$/ascorbato (Ortiz H. et al., 2003). El licopeno además, desarrolla propiedades preventivas del síndrome de degeneración macular, principal causa de ceguera en la gente mayor de 65 años (Mares Perlman J. et al., 1995; Awargal S. et al., 1998; Maruyama C. et al., 2001).
En un estudio que evaluó hepatotoxicidad en ratas, se pudo demostrar que los extractos totales del tomate, pero no el licopeno aislado, ejercen efectos protectores en el hepatocito sometido a injuria por tetracloruro de carbono (Kim Y. et al., 2004). Los resultados de un ensayo doble ciego preliminar insinúan que los suplementos de licopeno podrían ayudar a prevenir la preeclampsia (una complicación peligrosa del embarazo) así como el retardo en el crecimiento intrauterino del feto (Sharma J. et al., 2003).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El tomate sin madurar contiene *solanina* por lo que no se debe consumir hasta que haya madurado, al menos crudo.

CONTRAINDICACIONES

La piel o pellejo del tomate es rico en oxalatos, lo cual hace que no deba consumirse en presencia o antecedentes de litiasis urinaria.

USOS ETNOMEDICINALES

En Perú se han empleado tradicionalmente la pulpa de los frutos verdes y maduros como callicida (uso tópico) y en casos de amigdalitis (en forma de gargarismos junto con aguardiente de uva). El aceite de oliva hervido con tomate, se aplica caliente en casos de laringitis y amigdalitis.
El fruto maduro cortado en rodajas se suele aplicar en zonas de quemaduras, renovando el aplique cada cuatro horas. El jugo del fruto maduro posee para algunas propiedades digestivas, diuréticas y ligeramente laxantes. Como acaricida se aplica el jugo de tomate junto al fruto y una cucharada de sal, frotando sobre la zona afectada. El fruto verde cortado en trozos pequeños se aplica como callicida, renovando el aplique cada tres horas (Palacios Vaccaro J, 2006).

USOS ALIMENTARIOS

La cantidad de azúcares presentes en el fruto (aproximadamente la mitad del contenido total de sólidos) y la cantidad de ácidos (alrededor de un octavo del total de sólidos) determinan el característicos sabor del tomate.

Tomates procesados: Son aquellos que se enlatan o que se cocinan para obtener salsas o pasta de tomate. Las variedades que se utilizan con esos objetivos son más firmes y de paredes más gruesas que las de los tomates para consumo fresco. De ese modo conservan su forma después de la cocción.

Jugo de Tomate: Es el zumo obtenido de los tomates triturados, el cual puede adquirirse en los comercios aunque suele elaborarse con algunos aditivos, tales como sal, ajo en polvo, cebolla en polvo u otras especias.

Tomates secos o deshidratados: Se elaboran con tomates cortados a los que se les ha separado las semillas y extraído el agua. Luego se los escalda en agua a ebullición, se los escurre y se tratan con una solución de metabisulfito de sodio o salmuera. Más tarde se los seca al sol hasta que se tornen quebradizos sobre mallas plásticas (Ghebart S. & Thomas R., 2002).

Tomates en conserva: En el Código Alimentario Argentino en el artículo 942 aparece con la denominación genérica de conserva de tomate a los productos elaborados con los frutos maduros, sanos y limpios, libres de pedicelo, semillas y cálices de *Solanum lycopersicum* L. de variedades rojas o rojizas.



Concentrado de tomates: La mayoría de los Códigos Alimentarios entienden como concentrados de tomate, al producto preparado mediante la concentración del zumo obtenido de pulpa de tomates rojos convenientemente sanos y maduros que ha sido filtrado o sometido a otras operaciones para eliminar del producto terminado la piel, las semillas y otras sustancias gruesas o duras. La concentración de sólidos solubles naturales totales deberá ser igual o mayor al 7%. El Código Alimentario Argentino, en su Capítulo XI, artículo 946, establece que se podrán adicionar cloruro de sodio en cantidad máxima de hasta el 5%; ácidos (cítrico, tartárico, láctico, málico, o sus mezclas) en cantidad suficiente para obtener un pH no mayor a 4,3 (a 20°C de temperatura); y ácido l-ascórbico (como antioxidante) hasta 500 mg/kg = ó 500 ppm.(Código Alimentario Argentino, 2009).

Puré de tomates: es el concentrado de tomate que contiene por lo menos el 7%, pero no más del 24% de sólidos solubles naturales totales, mientras que la "pasta de tomate" es el concentrado de tomate que tiene un contenido igual o mayor al 24% de sólidos solubles naturales totales.

Pulpa de tomate: El artículo 947 del Código Alimentario refiere como pulpa de tomate al producto elaborado con mesocarpio de tomates frescos, sanos, maduros y limpios, pasado a través de un tamiz de malla no menor de 1 mm, envasado en un recipiente bromatológicamente apto y cerrado herméticamente, siendo sometido a esterilización industrial. Como en el caso anterior, se podrá adicionar cloruro de sodio, ácidos orgánicos y ácido l-ascórbico en las mismas cantidades señaladas en el artículo 946 (Código Alimentario Argentino, 2009)..

Salsa de tomate: es una salsa o pasta elaborada principalmente a partir de la pulpa de los tomates, a la que se le añade (dependiendo del tipo particular de salsa y del país), chiles rojos, cilantro, cebolla, vinagre o jugo de limón y sal o frituras de cebollas, albahaca, sal, aceite, ajo y varias especias. Contiene también aceite.

Kétchup (o cátsup): es una salsa de tomate condimentada con vinagre, azúcar y sal, además de diversas especias. El kétchup no contiene aceite, y a diferencia de la salsa, contiene más tipos y cantidad de aditivos. Además, el contenido de azúcar varía entre el 3% y el 10%, mientras que en la salsa de tomate se encuentra en cantidades mínimas (0,2% y el 2%) o se incluye como un aditivo corrector de la acidez de los tomates no maduros incluidos en el proceso (Wikipedia, 2009).

FORMAS GALÉNICAS

En el mercado farmacéutico existen productos elaborados con licopeno, en concentraciones que varían entre 5-10 mg por cápsula.
Otras cápsulas combinan licopeno con plantas para el tratamiento de trastornos prostáticos. También hay presentaciones de licopeno en ampollas bebibles.







Referencias

- Agarwal S, Rao A. Tomato lycopene and low-density lipoprotein oxidation: A human dietary intervention study. *Lipids* 33(10):981-4 (1998).
- Alaluf S, Heinrich U, Stahl W, Tronnier H, and Wiseman S. Dietary carotenoids contribute to normal human skin color and UV photosensitivity. *J Nutr* 132: 399-403. (2002).
- Berdoncés I Serra J. *Gran enciclopedia de las plantas medicinales.* Edic. Tikal. España. (1998).
- Código Alimentario Argentino. Alimentos Vegetales. Capítulo XI, artículos 942, 946 y 947. Buenos Aires. (2009).
- Conn P, Schalch W. and Truscott T. The singlet oxygen and carotenoid interaction. *J Photochem Photobiol B* 11: 41-47 (1991).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzche D.; Dietrich Cremer H. La gran guía de la composición alimentaria. Edit. Integral. España. (1994).
- Fraser P, Romer S, Shipton C, Mills P, Kiano J, Misawa N, Drake R, Schuch W, and Bramley P. Evaluation of transgenic tomato plants expressing an additional phytoene synthase in a fruit-specific manner. *Proceed Nat Academy Sci* 99: 1092-7 (2002).
- Gebhardt, S. & Thomas, R. Nutritive Value of Foods. United States Department of Agriculture. Agricultural Research Service, Home and Garden Bulletin Number 72, Nutrient Data Laboratory, Beltsville, Maryland (2002).
- Edinger M. and Koff W. Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 39: 1115-19. (2006).
- Franceschi S, Bidoli E, La Vecchia C, et al. Tomatoes and risk of digestive-tract cancers. *Int J Cancer*. 59:181 - 184. (1994).

- Gann P, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks F, Hennekens C, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 59: 1225-1230. (1999).
- Gartner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 66: 116-122. (1997).
- Gester H. J. Lycopene content on foods. *Am. College Nutr*. 15: 109 (1997).
- Goralczyk, R. and Siler, U. The Role of Lycopene in Human Health. In: Phytochemicals in Health and Disease (Bao, Y. & Femwick, R., eds.), pp. 285-309. Marcel Dekker, Inc., New York. (2004).
- Key T, Silcocks P, Davey G, et al. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer* 76: 678 - 687 (1997).
- Kim Y; Di Silvestro R. and Clinton S. Effects of lycopene-beadlet or tomato-powder feeding on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicty in rats. *Phytomedicine* 11: 152–156 (2004).
- Mares-Perlman J, Brady W, Klein R, et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol*.113:1518 - 23 (1995).
- Maruyama C. et al. Effects of tomato juice consumption on plasma and lipoprotein carotenoid concentrations and the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 47(3): 213-21 (2001).
- Michaud D, Feskanich D, Rimm E et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US Norrish A, Jackson R, Sharpe S, Skeaff C. Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol* 151(2): 119-23 (2000).
- Norrish A, Jackson R, Sharpe S, Skeaff C. Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol* 151(2): 119-23 (2000).
- Offord E, Gautier J, Avanti O, Scaletta C, Runge F, Kramer K, and Applegate L. Photoprotective potential of lycopene, beta-carotene, vitamin E, vitamin C and carnosic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. *Free Radic Biol Med* 32, 1293-1303 (2002).
- Ortiz H., Giacopini M, Alfonso C. y Bosch V. Efecto antioxidante del tomate *(Lycopersicum esculentum*) en la lipoproteína de alta densidad (HDL) y en los microsomas hepáticos de las ratas. *AVFT* 22 (1): 1-20 (2003).
- Palacios Vaccaro J. *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. 3ra. Edic. Lima Perú. (2006).
- Peralta I. and Spooner D. History, origin and early cultivation of tomato (Solanaceae). pp 1-27. In: Genetic Improvement of Solanaceous Crops, Vol. 2: Tomato. M.K. Razdan and A.K. Mattoo (eds.), Science Publishers, Enfield, USA (2007).
- Rao A. and Shen H. Effect of low dose lycopene intake on lycopene bioavailability and oxidative stress. *Nutr Res.* 22: 1125-1131 (2002).
- Ribaya-Mercado J, Garmyn M, Gilchrest B, and Russell R. Skin lycopene is destroyed preferentially over beta-carotene during ultraviolet irradiation in humans. *J Nutr* 125, 1854-1859 (1995).
- Sharma J, Kumar A, Kumar A, et al. Effect of lycopene on pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet*. 81: 257 - 262. (2003).
- Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 430: 127-134. (2004).
- Wikipedia. Artículo *"Solanum sculentum"*. http://es.wikipedia.org/wiki/Solanum_lycopersicum. 8 de Diciembre (2009).